

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002年6月6日 (06.06.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/44127 A1(51) 国際特許分類: C07C 233/75, 233/81, 235/38, 235/46,
235/48, 235/56, 235/84, 323/52, A61K 31/192, 31/19,
31/216, 31/22, 31/196, A61P 43/00, 3/06, 9/10, 3/04, 3/10Kouji) [JP/JP]; 〒329-0207 栃木県小山市美しが丘3-9-7
Tochigi (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/10355

(74) 代理人: 弁理士 箕浦 清(MINOURA, Kiyoshi); 〒
102-0073 東京都千代田区九段北3丁目2番2号 九段ビ
ル7階 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2001年11月28日 (28.11.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2000-363679
2000年11月29日 (29.11.2000) JP(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ,
TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林
製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台
2丁目5番地 Tokyo (JP).(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

添付公開書類:

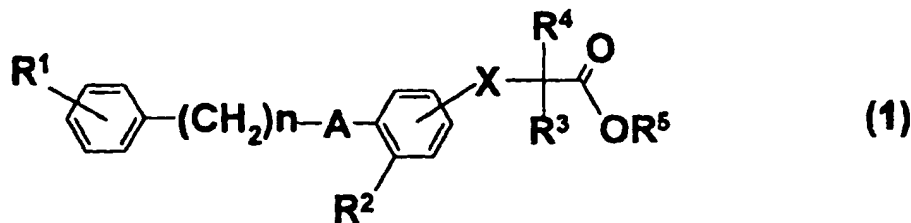
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 宮地弘幸 (MIY-
ACHI, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒347-0063 埼玉県加須市
大字久下1676-41 Saitama (JP). 野村昌弘 (NOMURA,
Masahiro) [JP/JP]; 〒329-0101 栃木県下都賀郡野木
町友沼6607-7 Tochigi (JP). 村上浩二 (MURAKAMI,

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SUBSTITUTED CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 置換カルボン酸誘導体



(57) Abstract: Novel substituted carboxylic acid derivatives which bind to human peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) as a ligand thereof and activate the same to thereby exert a lipid-lowering effect, an arteriosclerosis-preventing effect, an anti-obesity effect, a hypoglycemic effect, etc.; and a process for producing the same. Namely, substituted carboxylic acid derivatives represented by the following general formula (1) and pharmaceutically acceptable salts and hydrates of the same; and a process for producing these compounds: (1) wherein R^1 represents trifluoromethyl, optionally substituted phenoxy, etc.; R^2 represents hydrogen or lower alkoxy; R^3 , R^4 and R^5 represent each hydrogen or lower alkyl; A represents NHCO- or CONH-; X is located at the p-position concerning A and represents oxygen or sulfur, or X is located at the p-position concerning R^2 and represents oxygen or sulfur; and n is an integer of from 0 to 2.

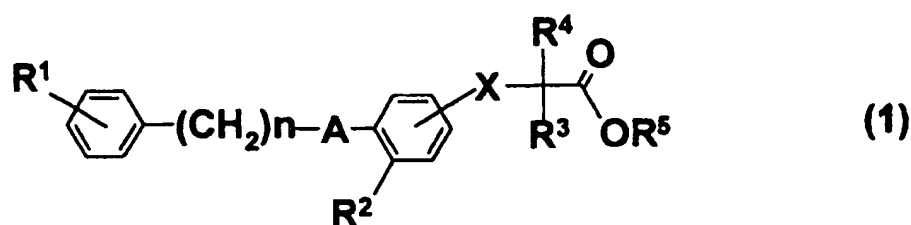
[続葉有]



(57) 要約:

ヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 α (PPAR α) のリガンドとして受容体に結合して活性化し、脂質低下作用、動脈硬化抑制作用、抗肥満作用、血糖降下作用等を示す新規な置換カルボン酸誘導体及びそれらの製造法を提供する。

一般式(1)



[式中、 R^1 はトリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換ないし置換基を有していても良いフェニル基、無置換ないし置換基を有していても良いフェノキシ基又は無置換ないし置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基を表し、 R^3 及び R^4 は同一あるいは相異なって水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、 R^5 は水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、 A は $-\text{NHCO}-$ 又は $-\text{CONH}-$ から成る連結様式を表し、 X の置換位置は A 置換基に対しパラ位又は R^2 置換基に対しパラ位であり、 X は A 置換基のパラ位に存在する場合にはメチレン基、酸素原子又は硫黄原子を表し、 R^2 置換基のパラ位に存在する場合には酸素原子又は硫黄原子を表し、 n は 0 から 2 の整数を表す]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物及びそれらの製造法に関する。

明 細 書

置換カルボン酸誘導体

技術分野

本発明はヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPARと略す)アゴニスト、特にヒト PPAR α アイソフォームに対するアゴニストとして高脂血症や肥満症、糖尿病等の代謝性疾患の治療に有効な置換カルボン酸誘導体とその付加塩及びこれらの製造方法並びにこれらの化合物を含有する医薬組成物に関する。

背景技術

ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR)はステロイド受容体、レチノイド受容体やサイロイド受容体等と同様核内受容体スーパーファミリーに属するリガンド依存性の転写因子であり、これまでに組織分布を異にする三つのアイソフォーム(α 型、 δ (又は β)型、 γ 型)がヒトをはじめ種々の動物種で同定されている(*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1992, 89, 4653)。この内 PPAR α は脂肪酸の異化能の高い肝臓や腎臓等に分布しており、特に肝臓において高発現が認められ(*Endocrinology*, 1995, 137, 354)、脂肪酸の代謝や細胞内輸送に関連する遺伝子(例えばアシル CoA 合成酵素、脂肪酸結合タンパク質やリポ蛋白リパーゼ)及びコレステロールや中性脂質の代謝に関連するアポリポ蛋白(AI、AII、CIII 等)遺伝子の発現を制御している。PPAR δ は神経細胞を中心として生体内各組織に普遍的に発現している。現時点では PPAR δ の生理的意義については十分には解明されてはいない。PPAR γ は脂肪細胞に高発現していて脂肪細胞の分化に関与している(*J.Lipid.Res.*, 1996, 37, 907)。この様に PPAR の

各アイソフォームは特定の臓器や組織において特異的な機能を果たしている。

又、PPAR α のノックアウトマウスは加齢に伴い高中性脂肪血症及び低血糖症を呈し、さらに白色脂肪細胞の増加を主とした肥満になる事が報告されており(*J.Biol.Chem.*,1998,273,29577, *J.Clin. Invest.*,1998,102,1083,*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1999, 96, 7473)、PPAR α が血中脂質(コレステロール及び中性脂質)や血中グルコースの恒常性及びエネルギーバランスの調節において重要な役割を果たしている事が強く示唆されている。

ところで、従来より高脂血症治療薬、特に高トリグリセライド血症治療薬としてフィブラート系薬剤が汎用されている。このフィブラート系薬剤の作用機作としてPPAR α の活性化が報告されている(*J.Lipid.Res.*,1996, 37,907)。更にフィブラート系薬剤がインスリン抵抗性モデル動物において体重や脂肪組織重量の増加抑制、更には低下した耐糖能を正常化させる事が報告されており(*J.Biol.Chem.*,2000,275,16638, *Biochem. Biophys. Res. Commn.*,2000,271,445)、PPAR α がインスリン抵抗性の改善にも関与している事が示されている。

しかしフィブラート系薬剤の示すPPAR α 活性化作用は弱く、効力の面で決して満足のいくものではない。またフィブラート系薬剤に関しては胃腸障害、発疹、頭痛、肝機能障害、腎機能障害や胆石等の種々の副作用が報告されていて、その原因としてフィブラート系薬剤の示す種々の非特異的な作用が原因と考えられており、特異的なメカニズムによる代謝性疾患治療薬の開発が望まれている。

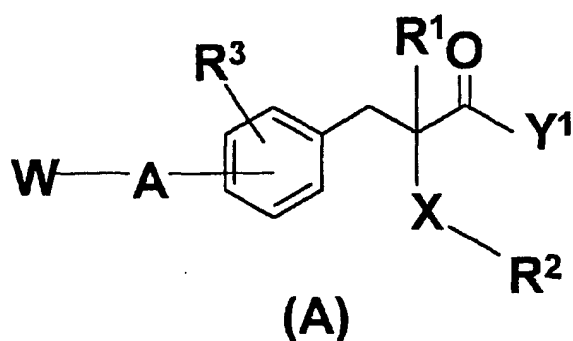
そこでPPAR α という核内転写因子の脂質代謝調節機構に関する役割及び高脂血症や肥満症、糖尿病等の病態との関わりを考えると、PPAR α 特にヒト型PPAR α リガンドとして直接結合してヒト型PPAR α を活性化しうる化合物を創製する事ができれば極めて特異的なメカ

ニズムによる代謝性疾患治療薬としての医薬用途が期待される。

PPAR α のリガンドとしてPPAR α に対する親和性を有する化合物にはアラキドン酸の代謝物であるLTB₄の他にシトクロームP-450による酸化を介して生じるHETE(ヒドロキシエイコサテトラエン酸)群のエイコサノイド、特に8-HETE、8-HEPE等が報告されている(*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1997, 94, 312)。しかしこれらの内因性の不飽和脂肪酸誘導体は代謝的にも化学的にも不安定であり、医薬として供する事はできない。

一方、本発明の置換カルボン酸誘導体の類似構造化合物としては以下に示す化合物群等が報告されている。

公開特許公報 特開平 11-158144 号(エスエス製薬株式会社)に血糖低下作用及び脂質低下作用を有する α -置換フェニルプロピオン酸誘導体として
一般式(A)



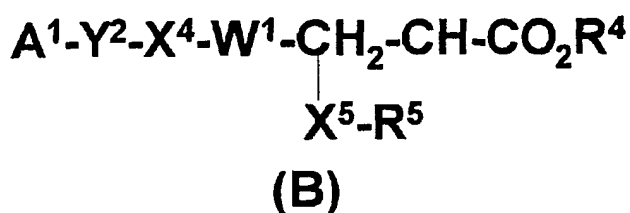
(式中、Wは(置換)ラクタム環を表し、Aはアルキレン基又はアルキレンオキシ基を表し、XはO、S、NH、CH₂を表し、Y¹はアミノ基、水酸基又はアルコキシ基を表し、R¹は水素原子又はアルキル基等を表し、R²はアルキル基又はフェニル基等を表し、R³は水素原子、アルキル基又はアルコキシ基等を表す)で表される化合物が報告されている。

しかしながらこれらの化合物は連結部分のAにカルボニル基やア

ミド基を含まない点及び末端置換基である W にラクタム環を含む点で本発明の化合物とは構造が異なり、またこれらの化合物がヒト PPAR α 結合活性、転写活性化作用を有する事は記述されていない。

国際公開番号 W098/28254 号 (日本ケミファ株式会社) に血糖降下作用を有する化合物として

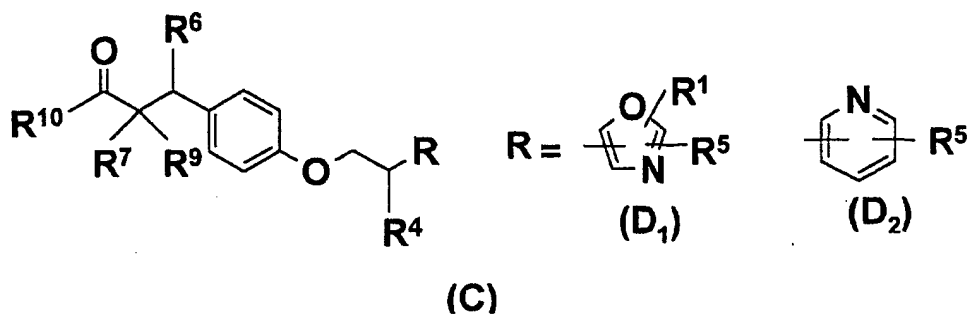
一般式 (B)



(式中、 A^1 は置換基を有していても良いアリール基又は複素環基を表し、 Y^2 は炭素数 1 から 5 のアルキレン鎖を表し、 X^4 は結合手、酸素原子又は硫黄原子を表し、 W^1 は置換基を有していても良いナフタレン環、キノリン環、インドール環、ベンズイソキサゾール環又はベンゾ [b] チオフェン環を表し、 R^4 は水素原子又は炭素数 1 から 8 のアルキル基を表し、 X^5 は酸素原子又は硫黄原子を表し、そして R^5 は置換基を有していても良い炭素数 1 から 8 のアルキル基、アラルキル基又はアリール基を表す) で表される化合物が報告されている。

しかしながらこれらの化合物は連結部分の Y^2 及び X^4 にカルボニル基やアミド基を含まない点及びプロピオン酸の 3 位に結合する W^1 は複素環である点で本発明の化合物とは構造が異なり、またこれらの化合物がヒト PPAR α 結合活性、転写活性化作用を有する事は記述されていない。

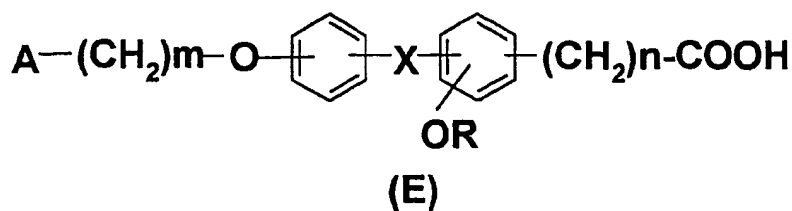
国際公開番号 W098/07699 号 (日本たばこ産業株式会社) に血糖降下作用及び脂質低下作用を有するプロピオン酸誘導体として一般式 (C)



(式中、R は D₁ 及び D₂ で示される置換基を表し、R¹ は芳香族環、シクロアルキル基及び複素芳香族環を表し、R⁵ はアルキル基を表し、R⁴ は水素原子又はアルキル基を表し、R⁶ は水素原子又は R⁹ と連結して二重結合を形成していても良く、R⁷ はカルボキシ基、アシル基、置換基を有していても良いアルコキシカルボニル基、アルキル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、NHR⁸ 基及び OR⁸ 基を表し、R⁸ は置換基を有していても良いアシル基及びアルコキシカルボニル基を表し、R⁹ は水素原子、アルキル基、アルコキシカルボニル基を表し、R¹⁰ は水素原子、アミノ基、アルコキシ基、アルキル基、アリールオキシ基及びアラルキルオキシ基を表す)で表される化合物が報告されている。

しかしながらこれらの化合物の R を含む側鎖部分のベンゼン環との連結様式は酸素原子に限定されている点で本発明の化合物とは構造が異なり、またこれらの化合物がヒト PPAR α 結合活性、転写活性化作用を有する事は記述されていない。

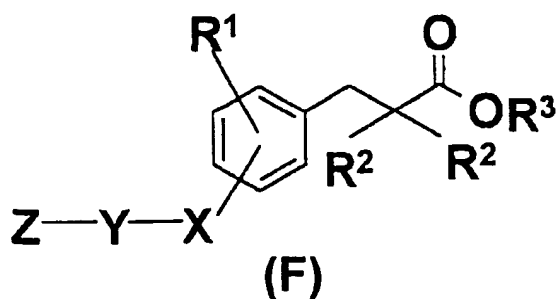
公開特許公報 昭 63-91354 号（山之内製薬株式会社）にロイコトリエン受容体作動作用を有するカルボン酸誘導体として一般式(E)



(式中、Aは水素原子またはフェニル基を表し、mは3から10の整数を表し、nは1から6の整数を表し、XはCONH基或いはNHCO基を表し、Rはカルボキシ低級アルキル基又はカルボキシ低級アルキルカルバモイル基(但し、Aがフェニル基の時はRはカルボキシ低級アルキルカルバモイル低級アルキル基である)を表す)で表される化合物が報告されている。

しかしながらこれらの化合物はR基部分には全てにカルボニル基が存在するので本発明の化合物とは構造が異なり、またこれらの化合物がヒト PPAR α 結合活性、転写活性化作用を有する事は記述されていない。

US5227490号(メルク株式会社)にフィブリノーゲン受容体拮抗作用を有するカルボン酸誘導体として一般式(F)



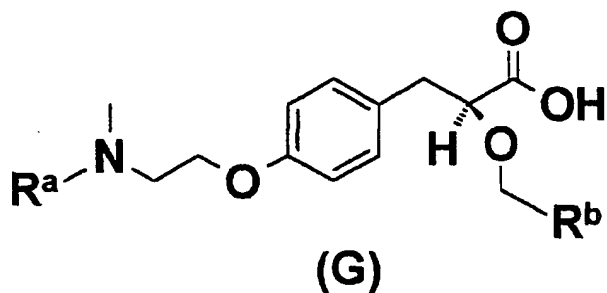
(式中、R¹は水素原子、C₁₋₆アルキル基、アリール C₄₋₁₀アルキル基、アリール基、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシ基、カルボキシ C₀₋₆アルキル基、カルボキシ C₀₋₆アルコキシ基、ヒドロキシ C₁₋₆アルキル基、C₁₋₄アルキルスルホニル C₀₋₆アルキル基、C₀₋₄アルキルアミノ C₀₋₆アルキ

ル基、アリール C_{0-10} アルキルアミノ C_{0-6} アルキル基、 C_{2-10} アシルアミノ C_{0-6} アルキル基、 C_{1-4} カルボアルコキシ C_{0-6} アルキル基又はハロゲン原子を表し、 R^2 は同一又は相異なって水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アリール C_{0-4} アルキル基、アリール C_{0-6} アルコキシ基、置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基を表し、 R^3 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基又はアリール C_{1-10} アルキル基を表し、 X は酸素原子、硫黄原子、 SO 基、 SO_2 基、 CO 基、 NR^4CO 基、 $CONR^4$ 基、 CH_2 基、 $CH=CH$ 基、 NR^4CS 基を表し、 Y は無置換又は置換基を有していても良い C_{1-10} アルキル基、 C_{4-8} シクロアルキル基、アリール基、 C_{0-3} アルキルアリール C_{0-3} アルキル基、 C_{0-3} アルキルアリール C_{0-3} アルキルカルボニル基、 C_{0-3} アルキルアリール C_{0-3} アルキルカルボキシアミド基、 C_{0-3} アルキルアリールオキシ C_{0-3} アルキル基、 $CONH$ 基、 $NHCO$ 基又は $(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n$ 基(但し、 Q は酸素又は硫黄から選ばれる 1 から 3 種類のヘテロ原子を含む C_{3-8} 員環複素環を表し、 m と n は 0 から 4 である)を表し、 Z は NR^4R^5 基(但し、 R^4 と R^5 は同一又は相異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、アリール C_{1-10} アルキル基でアルキル基は無置換又は C_{1-4} アルコキシ基、カルボキシ C_{0-6} アルキル基、ヒドロキシル基、ハロゲン原子又は窒素、酸素及び硫黄より選択される 1-3 のヘテロ原子を含む 4-9 員環の単環又はビシクロ環で置換されていても良い)又は置換基を有していても良いグアニジノ基を表す)で表される化合物が報告されている。

しかしながらこれらの化合物は Z 基部分に全て置換基を有していても良いアミノ基を必ず含むアミノ酸誘導体である事から本発明の化合物とは構造が異なり、またこれらの化合物がヒト PPAR α 結合活性、転写活性化作用を有する事は記述されていない。

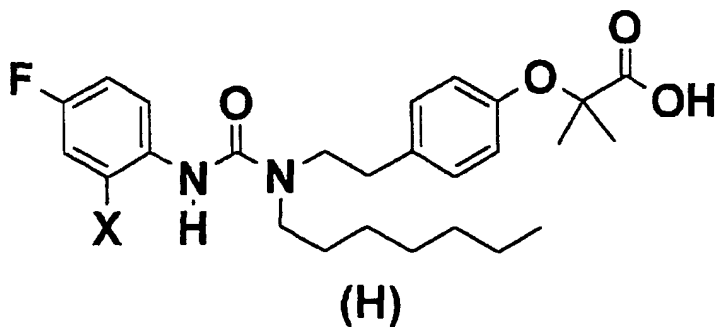
PPAR α 作動作用を報告している特許に関しては、国際公開番号 WO 97/25042 号(スミスクラインビーチャム株式会社)に PPAR α 及び P

PAR γ 作動作用を有する化合物として
一般式 (G)



(式中、R^a は 2-ベンズオキサゾリル基又は 2-ピリジル基を表し、R^b はメトキシメチル基又はトリフルオロメチル基を表す)で表される化合物が報告されている。しかしながらこれらの化合物はカルボキシル基を含む側鎖とベンゼン環の連結様式がメチレン基に限定されている点で本発明の化合物とは構造が異なり、更にヒト PPAR α 結合活性、転写活性化作用を有する事は記述されていない。

国際公開番号 W097/36579 (グラクソウエルカム株式会社) に PPAR α 作動作用を有する化合物として
一般式 (H)



(式中、Xは水素原子又はフッ素原子を表す)で表される化合物が報告されている。

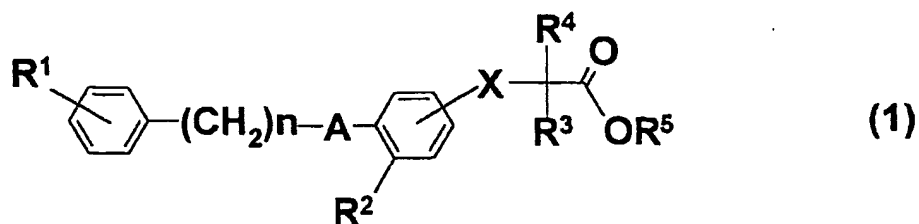
しかしながらこれらの化合物はカルボキシル基を含む側鎖とベンゼン環の連結様式が酸素原子に限定されている点で本発明の化合物

とは構造が異なり、又 PPAR α の転写活性化作用も決して満足のいく強さではない。

食生活やライフスタイルの急激な変化に伴い虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患の頻度が増加し問題となっている。この動脈硬化性疾患の主たる危険因子として高脂血症、糖尿病、高血圧が考えられており、その病態にはインスリン抵抗性の存在が重要であるとされているが、その成因基盤として内臓脂肪の蓄積による肥満が深く関与している事が明らかとなっている。そこでこれらの疾患に対し総合的に有効でかつ安全性の高い代謝性疾患治療薬の開発が臨床上望まれている。

発明の開示

本発明者らは、代謝性疾患治療薬として有効性及び安全性の高い構造上新規な薬物の創製を目的としてかかるヒト PPAR α の特異的な役割に着目し、鋭意研究を重ねた結果下記一般式(1)で表される新規置換カルボン酸誘導体が優れたヒト PPAR α 結合活性並びに転写活性化作用を有する事を見出し本発明を完成した。即ち本発明は 一般式(1)



[式中、R¹ はトリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換ないし置換基を有しても良いフェニル基、無置換ないし置換基を有しても良いフェノキシ基又は無置換ないし置換基を有しても良いベンジルオキシ基を表し、R² は水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基を表し、R³ 及び R⁴ は同一あるいは相異なって水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、R⁵ は

水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、A は -NHC(=O)- 又は -CONH- から成る連結様式を表し、X の置換位置は A 置換基に対しパラ位又は R² 置換基に対しパラ位であり、X は A 置換基のパラ位に存在する場合にはメチレン基、酸素原子又は硫黄原子を表し、R² 置換基のパラ位に存在する場合には酸素原子及び硫黄原子を表し、n は 0 から 2 の整数を表す] で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物に関する。

本発明における一般式(1)で表される化合物の塩類は慣用のものであって、金属塩例えばアルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩、マグネシウム塩など）、アルミニウム塩等薬理学的に許容しうる塩が挙げられる。

また、本発明における一般式(1)で表される化合物には、置換カルボン酸部分に基づく光学異性体が含まれる事がある。また一般式(1)で表される化合物の合成の過程で得られる化合物の中には幾何異性体の混合物が含まれる場合がある。そのような異性体及びそれらの混合物はすべてこの発明の範囲内に含まれるものである。

各光学異性体は立体選択的な合成法により製造する事ができる。またそれらは光学活性なアルコール誘導体や光学活性なオキサゾリジノン誘導体と反応させて得られるジアステレオマリックなエステル誘導体やオキサゾリジノン誘導体を分別結晶又はクロマトグラフィーの手法により分離する事により製造する事もできる。さらにそれらはキラル支持体を使用するクロマトグラフィーの手法により製造する事もできる。

本発明の一般式(1)において、「無置換ないし置換基を有していても良いフェニル基、無置換ないし置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換ないし置換基を有していても良いベンジルオキシ基」

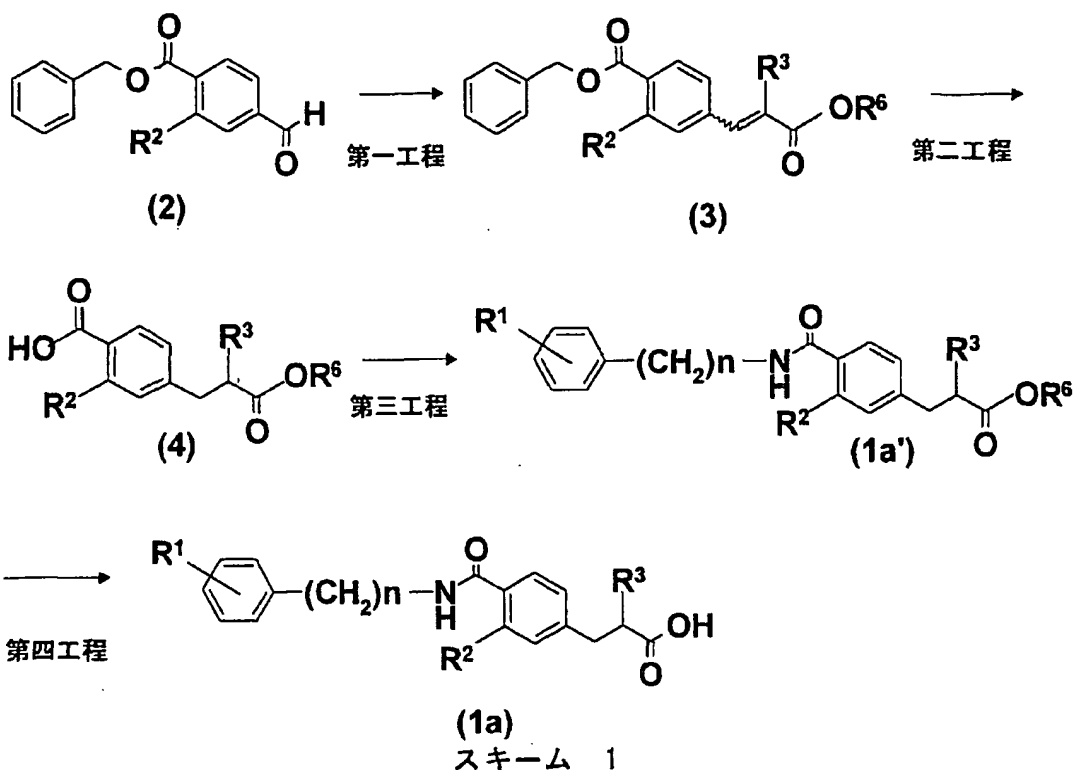
で許容される置換基は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子及びトリフルオロメチル基が挙げられる。

「炭素数 1 から 4 の低級アルキル基」とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等の直鎖もしくは分岐した炭素数 1 から 4 のものが挙げられる。

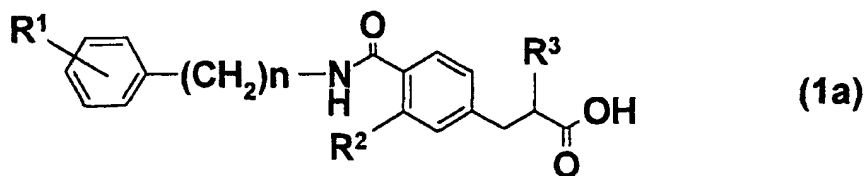
「炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基」とは、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基等の直鎖もしくは分岐した炭素数 1 から 3 のものが挙げられる。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

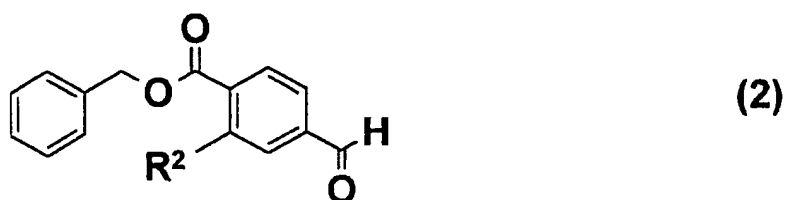
上記一般式(1)で示される化合物の内、 R^4 が水素原子であり、AがNHC(=O)であり、Xがメチレン基であり、XがAのパラ位に存在する一般式(1a 及び 1a')である化合物は例えば以下の方法により製造することができる(スキーム 1)。



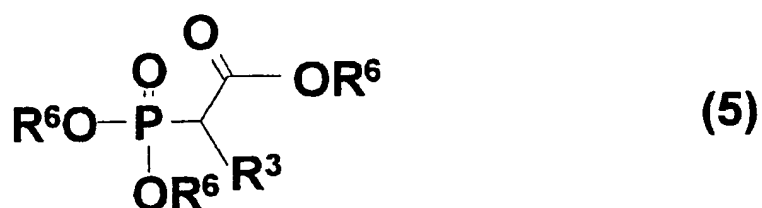
すなわち、一般式(1a)



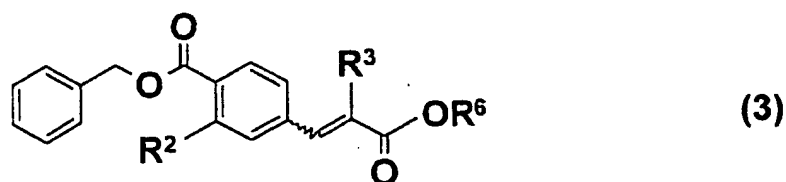
[式中、 R^1 はトリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換ないし置換基を有していても良いフェニル基、無置換ないし置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換ないし置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基を表し、 R^3 は水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、 n は 0 から 2 の整数を表す]は一般式(2)



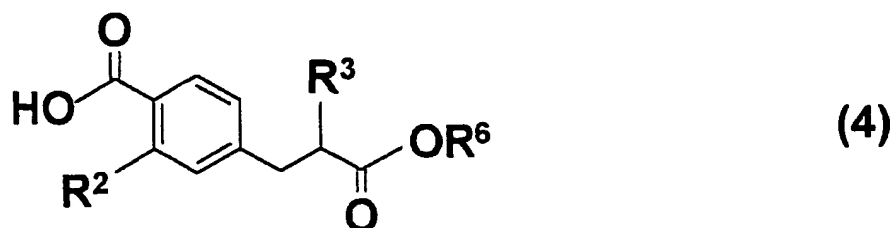
[式中、 R^2 は前述の通りである]と一般式(5)



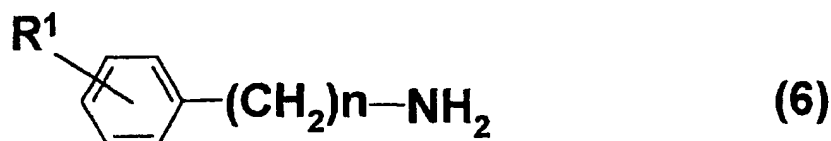
[式中、 R^3 は前述の通りであり、 R^6 は炭素数1から4の低級アルキル基を表す]で表される化合物を塩基存在下作用させる(第一工程)事により合成される一般式(3)



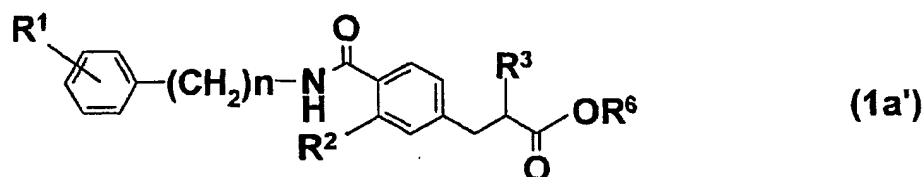
[式中、 R^2 、 R^3 及び R^6 は前述の通り]で表される化合物を還元及び水素化分解する(第二工程)事により得られる一般式(4)



式中、 R^2 、 R^3 及び R^6 は前述の通り]で表される化合物に一般式(6)



〔式中、 R^1 及び n は前述の通り〕で表される化合物を反応させ（第三工程）、得られた一般式(1a')



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 及び n は前述の通り〕で表される化合物の C(=O)OR^6 部位を加水分解する(第四工程)事により製造する事ができる。

第一工程の反応はテトラヒドロフラン、トルエン、1,4-ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基としては例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、ブチルリチウムのような有機金属化合物、リチウムジイソプロピルアミドのような金属アミド、ナトリウムメトキシドやカリウム *t*-ブトキシドのような金属アルコキシドを用いる事ができる。反応温度としては -20°C から 150°C にて、好適には 0°C から 50°C にて実施する事ができる。

第二工程の還元反応はパラジウム担持活性炭、白金担持活性炭、酸化白金、ロジウム担持アルミナ等の金属触媒存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中水素圧 98.1kPa から 491kPa で実施する事ができる。反応温度としては 0°C から 100°C にて、好適には室温から 80°C にて実施する事ができる。

第三工程の縮合反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施する事ができる。

「カルボキシル基の反応性誘導基」としては酸塩化物、酸臭化物、酸無水物、カルボニルイミダゾール等が挙げられる。反応性誘導体を用いた反応の場合には、1,4-ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下または非存在下に実施する事ができる。

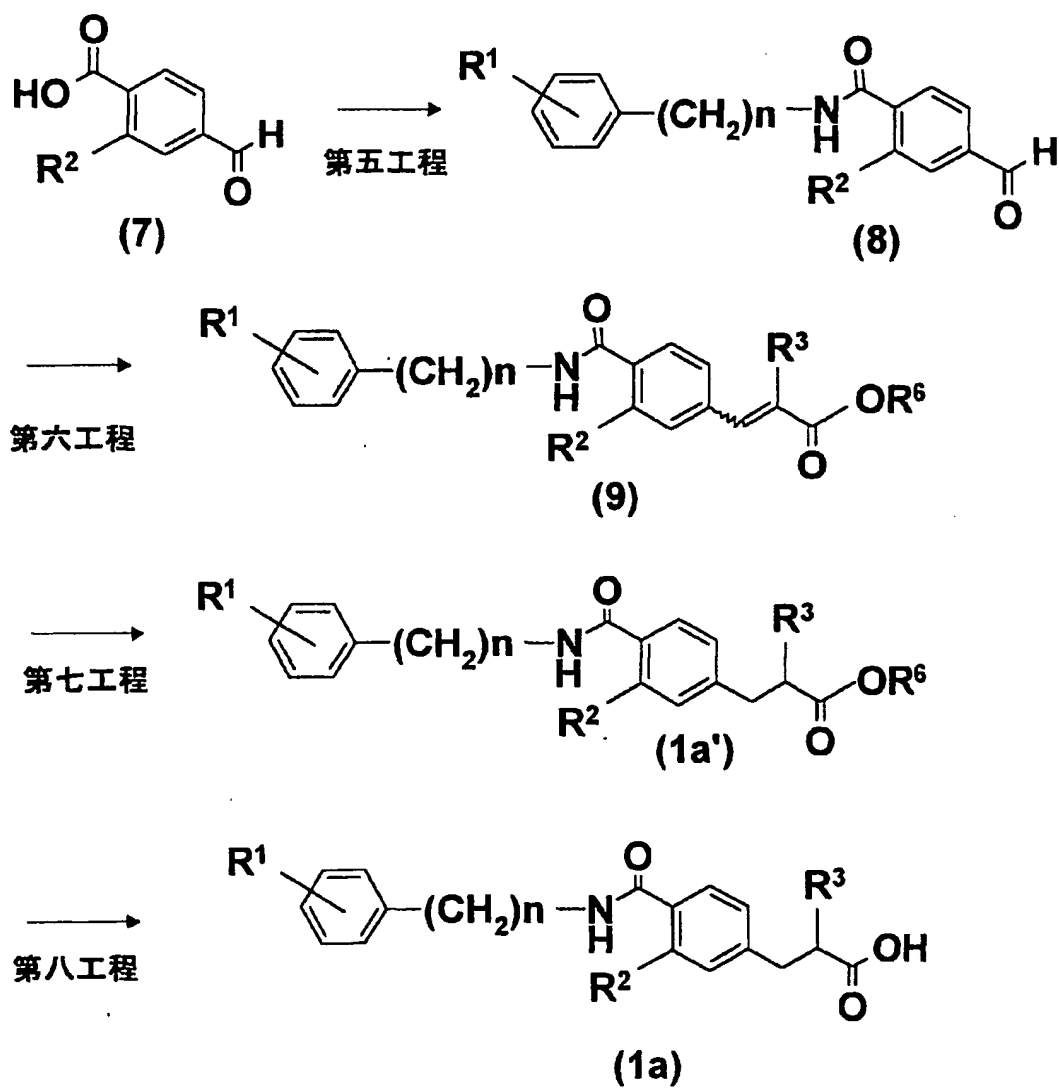
カルボン酸体のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下塩基の存在下又は非存在下で更には添加剤の存在下又は非存在下実施する事ができる。

縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としては *N*-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシスクシンイミドや 3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては-20℃から 100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施する事ができる。

第四工程の加水分解反応はアルカリ性条件下で行う事ができる。アルカリ性条件としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が用いられる。反応温度としては 0℃から 80℃にて、好適には室温から 60℃にて実施する事ができる。

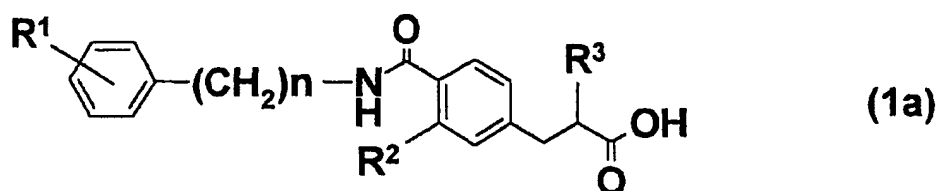
また上記一般式(1)で示される化合物の内 R^4 が水素原子であり、A

が NHCO であり、 X がメチレン基であり、 X が A のパラ位に存在する一般式(1a 及び 1a')である化合物は例えば以下の方法によっても製造することができる(スキーム 2)。

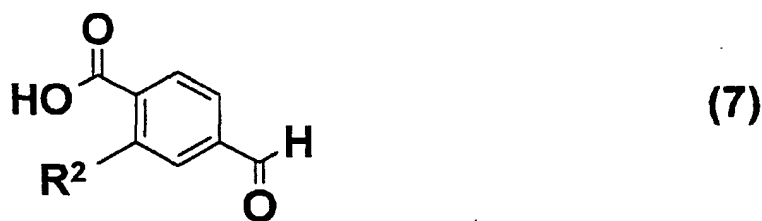


スキーム 2

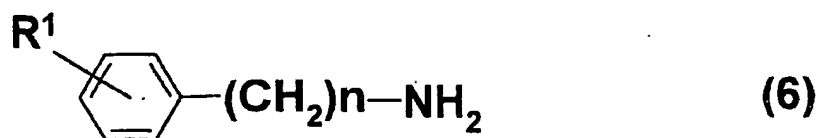
すなわち、一般式(1a)



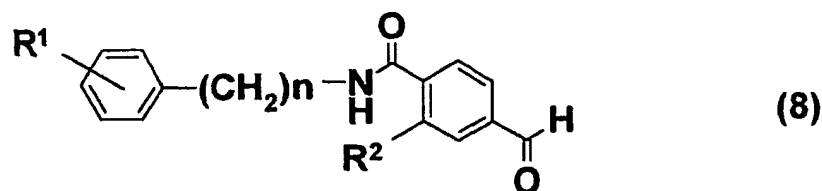
[式中、 R^1 はトリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換ないし置換基を有していても良いフェニル基、無置換ないしは置換基を有していても良いフェノキシ基又は無置換ないし置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基を表し、 R^3 は水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、 n は 0 から 2 の整数を表す]は一般式(7)



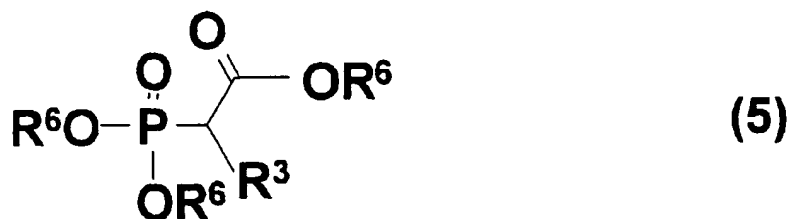
[式中、 R^2 は前述の通りである] で表される化合物と一般式 (6)



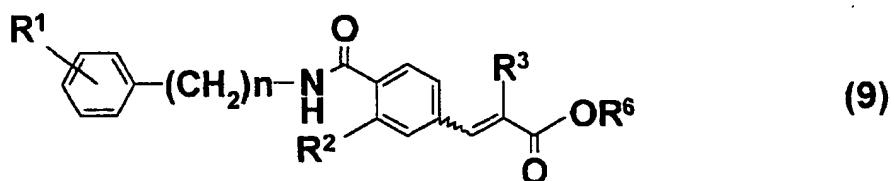
[式中、 R^1 及び n は前述の通り] で表される化合物を反応させ (第五工程)、得られた一般式(8)



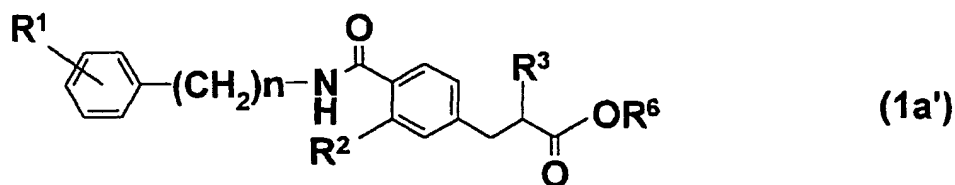
[式中、 R^1 、 R^2 及び n は前述の通り] で示される化合物と一般式(5)



[式中、 R^3 は前述の通りであり、 R^6 は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表す] で表される化合物を塩基存在下作用させる (第六工程) 事により合成される一般式(9)



[式中、 R^2 、 R^3 及び R^6 は前述の通り] で表される化合物を還元する (第七工程) 事により得られる一般式(1a')



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 及び n は前述の通り] で表される化合物の $\text{C}(\text{OR}^6)$ 部位を加水分解する (第八工程) 事により製造する事ができる。

第五工程の縮合反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施する事ができる。

「カルボキシル基の反応性誘導基」としては酸塩化物、酸臭化物、酸無水物、カルボニルイミダゾール等が挙げられる。反応性誘導体を用いた反応の場合には、1,4-ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として例えば水素化ナトリウムのようなアル

カリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下または非存在下に実施する事ができる。

カルボン酸体のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下塩基の存在下又は非存在下で更には添加剤の存在下又は非存在下実施する事ができる。

縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としては *N*-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシスクシンイミドや 3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては-20℃から 100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施する事ができる。

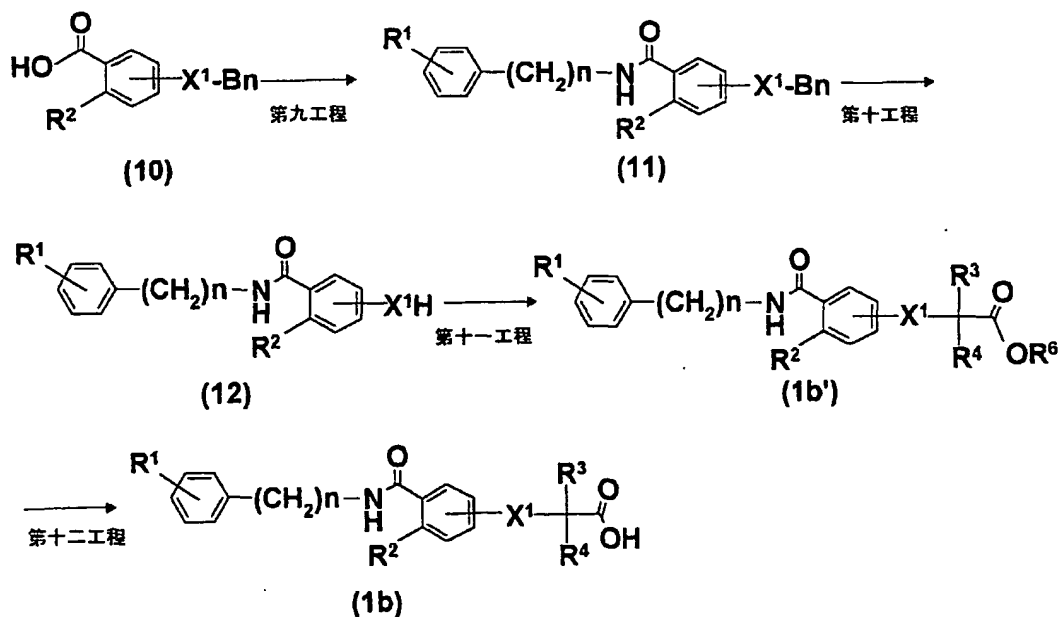
第六工程の反応はテトラヒドロフラン、トルエン、1,4-ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基としては例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、ブチルリチウムのような有機金属化合物、リチウムジイソプロピルアミドのような金属アミド、ナトリウムメトキシドやカリウム *t*-ブトキシドのような金属アルコキシドを用いる事ができる。反応温度としては-20℃から 150℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施する事ができる。

第七工程の還元反応はパラジウム担持活性炭、白金担持活性炭、酸化白金、ロジウム担持アルミナ等の金属触媒存在下、エタノール、

メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中水素圧 98.1kPa から 491kPa で実施する事ができる。反応温度としては 0℃ から 100℃ にて、好適には室温から 80℃ にて実施する事ができる。

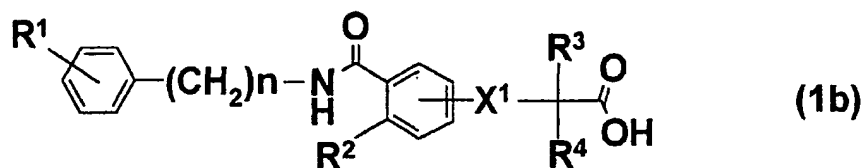
第八工程の加水分解反応はアルカリ性条件下で行う事ができる。アルカリ性条件としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が用いられる。反応温度としては 0℃ から 80℃ にて、好適には室温から 60℃ にて実施する事ができる。

また上記一般式(1)で示される化合物の内 A が NHCO であり、X が酸素原子又は硫黄原子であり、X 置換基が A のパラ位又は R^2 置換基のパラ位に存在する一般式(1b 及び 1b')である化合物は例えば以下の方法により製造することができる(スキーム 3)。



スキーム 3

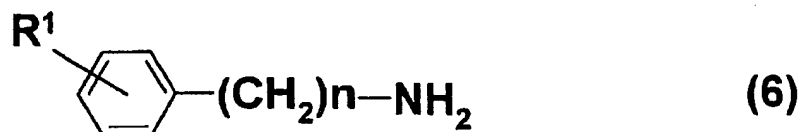
すなわち、一般式(1b)



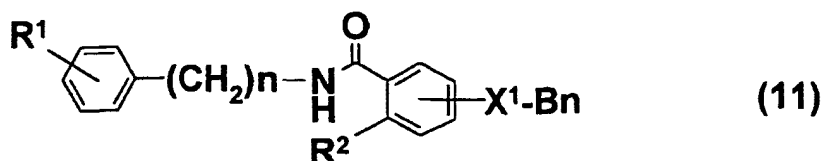
[式中、 R^1 はトリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換ないし置換基を有していても良いフェニル基、無置換ないしは置換基を有していても良いフェノキシ基又は無置換ないし置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基を表し、 R^3 及び R^4 は同一あるいは相異なって水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、 X^1 は酸素原子又は硫黄原子を表す]で表される化合物は一般式(10)



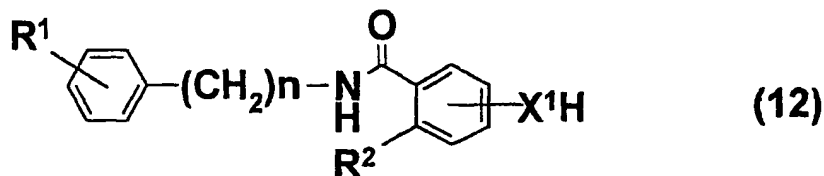
[式中、 R^2 、 X^1 は前述の通りであり、Bn はベンジル基を表す]で表される化合物に一般式 (6)



[式中、 R^1 及び n は前述の通り]で表される化合物を反応させ (第九工程)、得られた一般式(11)



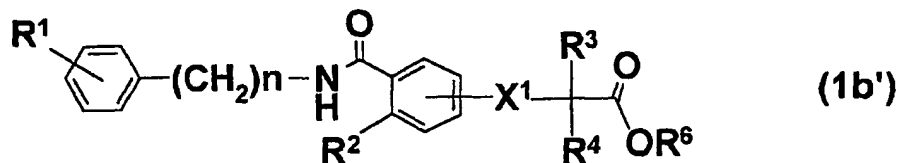
[式中、 R^1 、 R^2 、 X^1 及び Bn は前述の通り] で表される化合物を水素化分解(第十工程)により得られる一般式(12)



[式中、 R^1 、 R^2 、 X^1 は前述の通り] で表される化合物に一般式(13)



[式中、 R^3 、 R^4 は前述の通りであり、 R^6 は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表す] で表される化合物を反応させ (第十一工程)、得られた一般式(1b')



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 及び X^1 は前述の通り] で表される化合物の COOR^6 部位を加水分解する (第十二工程) 事により製造する事ができる。

第九工程の反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施する事ができる。「カルボキシル基の反応性誘導基」としては酸塩化物、酸臭化物、酸無水物、カルボニルイミダゾール等が挙げられる。

反応性誘導体を用いた反応の場合には、1,4-ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として例えば水素化ナトリウ

ムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下又は非存在下に実施する事ができる。

カルボン酸体のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下、塩基の存在下又は非存在下で更には添加剤の存在下又は非存在下実施する事ができる。

縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としては *N*-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシスクシンイミドや 3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては-20℃から 100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施する事ができる。

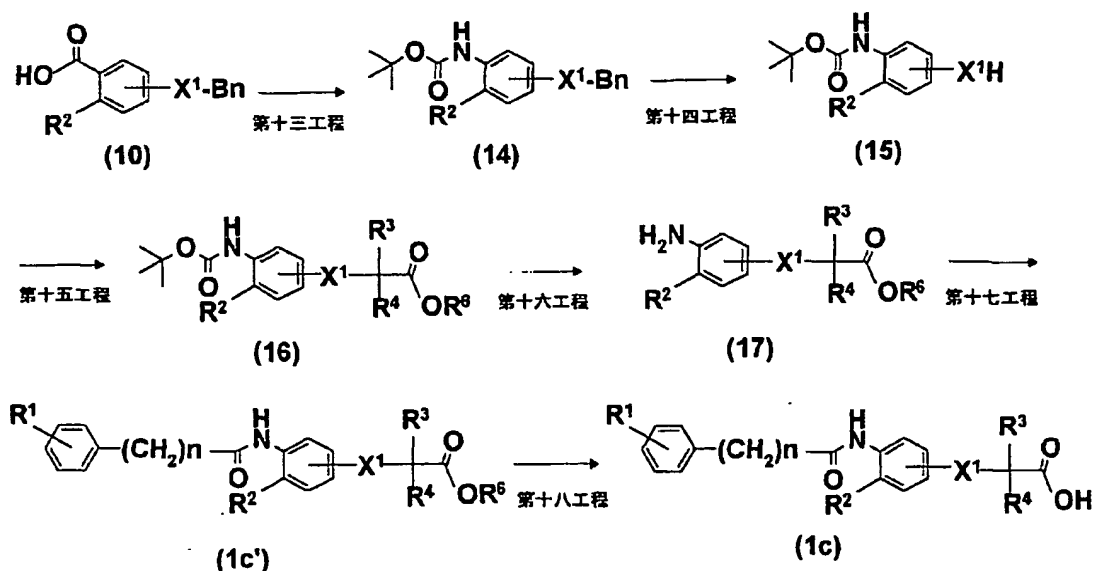
第十工程の反応はパラジウム担持活性炭、白金担持活性炭、酸化白金、ロジウム担持アルミナ等の金属触媒存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中水素圧 98.1kPa から 491 kPa で実施する事ができる。反応温度としては 0℃から 100℃にて、好適には室温から 80℃にて実施する事ができる。

第十一工程の反応はテトラヒドロフランやジエチルエーテル、ヘキサン等の溶媒中塩基としては例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、ブチルリチウムの有機金属化合物、リ

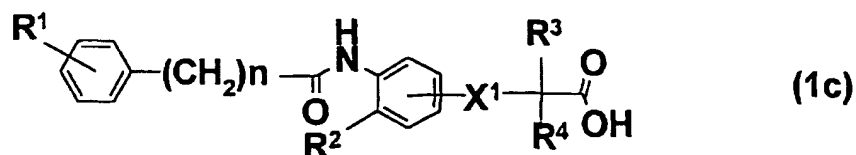
チウムジイソプロピルアミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドのような金属アミドを用いる事ができる。反応温度としては-100℃から室温にて、好適には-80℃から0℃にて実施する事ができる。

第十二工程の反応はアルカリ性条件下で実施する事ができる。アルカリ性条件としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が用いられる。反応温度としては-20℃から100℃にて、好適には0℃から50℃にて実施する事ができる。

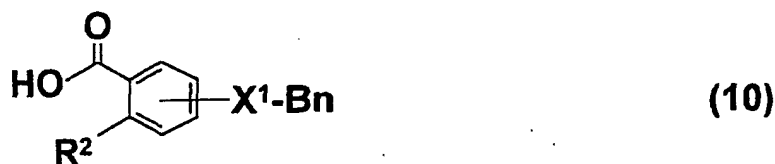
また上記一般式(1)で示される化合物の内 A が CONH であり、X が酸素原子又は硫黄原子であり X が A のパラ位又は R² 置換基のパラ位に存在する一般式(1c'及び 1c)である化合物は例えば以下の方法により製造することができる(スキーム 4)。



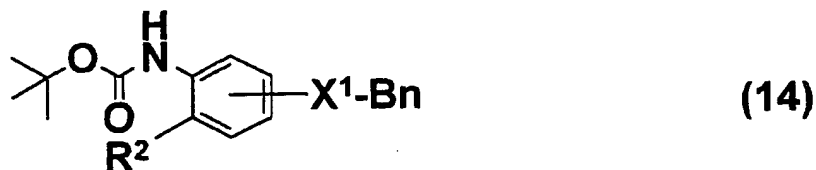
すなわち、一般式(1c)



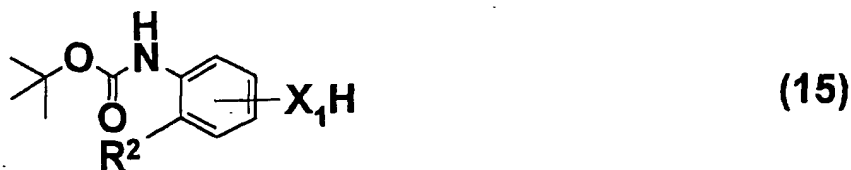
[式中、 R^1 はトリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換ないし置換基を有していても良いフェニル基、無置換ないし置換基を有していても良いフェノキシ基又は無置換ないし置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基を表し、 R^3 及び R^4 は同一あるいは相異なって水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、 X^1 は酸素原子又は硫黄原子を表し、 n は 0 から 2 の整数を表す]で表される化合物は一般式(10)



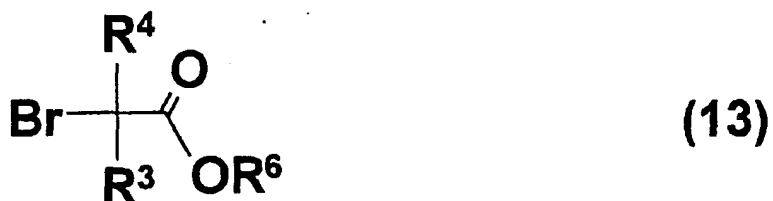
[式中、 R^2 、 X^1 は前述の通りであり、Bn はベンジル基を表す]で表される化合物にジフェニルリン酸アジドを反応させる (第十三工程) 事により合成する事ができる一般式(14)



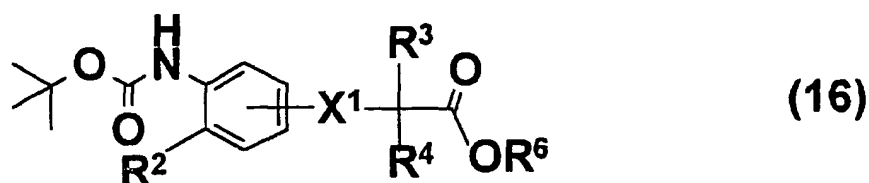
[式中、 R^2 、 X^1 及び Bn は前述の通り]で表される化合物を水素化分解 (第十四工程) する事により得られる一般式(15)



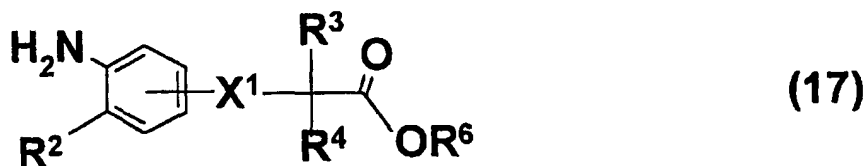
[式中 R^2 及び X^1 は前述の通り] で表される化合物に一般式(13)



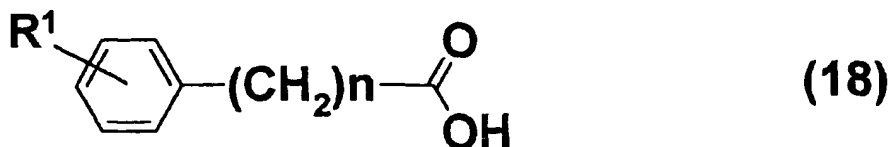
[式中、 R^3 、 R^4 は前述の通りであり、 R^6 は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基である]で表される化合物を反応させ（第十五工程）、得られた一般式(16)



[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 及び X^1 は前述の通り]で表される化合物の *t*-ブトキシカルボニル基を脱保護反応（第十六工程）して得られる一般式（17）



[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 及び X^1 は前述の通り]で表される化合物に一般式(18)



[式中、 R^1 及び n は前述の通り]で表される化合物を反応させ（第十七工程）、得られた一般式(1c')

用いられる。反応温度としては-20℃から 100℃にて、好適には 0℃から溶媒の還流温度にて実施する事ができる。

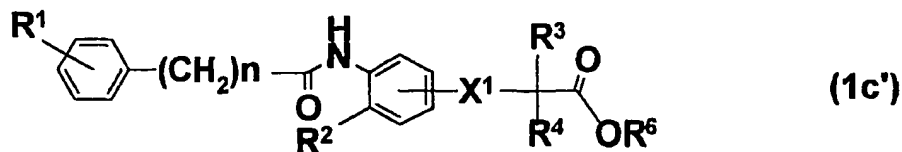
第十七工程の反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施する事ができる。「カルボキシル基の反応性誘導基」としては酸塩化物、酸臭化物、酸無水物、カルボニルイミダゾール等が挙げられる。

反応性誘導体を用いた反応の場合には、1,4-ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下又は非存在下に実施する事ができる。

カルボン酸体のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下、塩基の存在下又は非存在下で更には添加剤の存在下又は非存在下実施する事ができる。

縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としては *N*-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシクシンイミドや 3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては-20℃から 100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施する事ができる。

第十八工程の反応はアルカリ性条件下で実施する事ができる。ア



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 n 及び X^1 は前述の通り]で表される化合物の $COOR^6$ 部位を加水分解する（第十八工程）事により製造する事ができる。

第十三工程の反応は *t*-ブタノール中または *t*-ブタノールとトルエン、キシレン等の混合溶媒中にて実施事ができる。反応温度としては 0°C から 150°C にて、好適には溶媒の還流温度にて実施する事ができる。

第十四工程の反応はパラジウム担持活性炭、白金担持活性炭、酸化白金、ロジウム担持アルミナ等の金属触媒存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中水素圧 98.1kPa から 491kPa で実施する事ができる。反応温度としては 0°C から 100°C にて、好適には室温から 80°C にて実施する事ができる。

第十五工程の反応はテトラヒドロフランやジエチルエーテル、ヘキサン等の溶媒中塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、ブチルリチウムのような有機金属化合物、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドのような金属アミドを用いる事ができる。反応温度としては -100°C から室温にて、好適には -80°C から 0°C にて実施する事ができる。

第十六工程の反応は酸性条件下実施する事ができる。酸性条件としてはトリフルオロ酢酸、塩酸及びこれらの有機酸又は無機酸と塩化メチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等との混合溶媒等が

ルカリ性条件としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及びこれらアルカリ金属水酸化物とメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の混合物等が用いられる。反応温度としては-20℃から 100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施する事ができる。

本発明化合物である一般式(I)で示される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物はヒト PPAR α アイソフォームに対する転写活性化作用を有し高脂血症や動脈硬化症、糖尿病、肥満症等の代謝性疾患の予防治療剤として有用である。

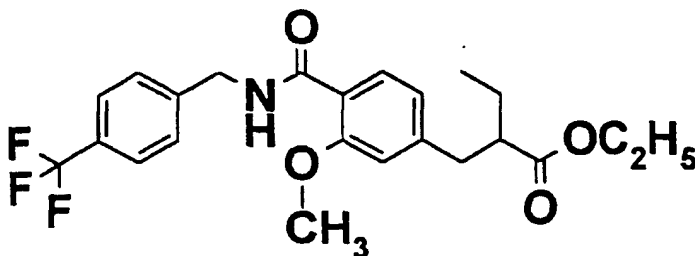
本発明のヒト PPAR α アイソフォームに対する転写活性化作用は以下の試験法によって確認される。

発明を実施するための最良の形態

次に本発明を具体例によって説明するがこれらの例によって本発明が限定されるものではない。

(実施例 1)

2-[[4-[N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]-3-メトキシフェニル]メチル]酪酸エチル



4-[2-(エトキシカルボニル)-1-ブチル]-2-メトキシ安息香酸(670 mg, 2.39mmol)、4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(523mg, 3.

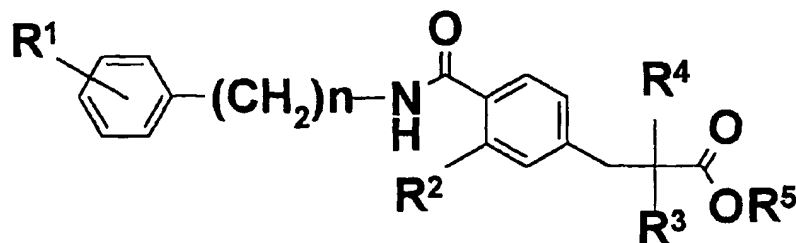
00mmol)、トリエチルアミン(831 μ L, 5.95mmol)と脱水塩化メチレン 10mL を混合し、氷冷攪拌下 2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリウムクロライド(590mg, 3.49mmol)を脱水塩化メチレン 20mL に溶かし滴下した。次に 0°C にて 4 時間攪拌後反応液を 0.5mol/L 炭酸水素ナトリウム水溶液、10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー-(溶出液 塩化メチレン)にて精製し、900mg(86%)の表題化合物を乳白色個体として得た。

質量分析値 m/z 437(M^+)。

(実施例 2-7)

実施例 1 と同様にして表 1 に示す化合物を得た。

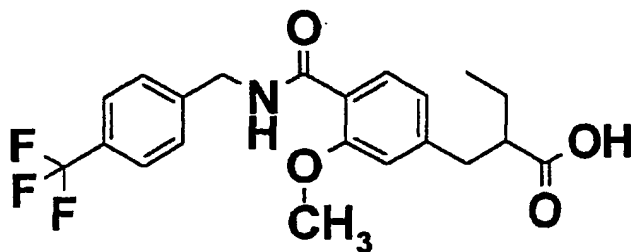
(表 1)



実施例	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	質量分析値(M/Z)
2	2	4-CF ₃	OCH ₃	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	451 (M^+)
3	1	4-PhO	OCH ₃	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	461 (M^+)
4	1	4-OPh (4-F)	OCH ₃	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	479 (M^+)
5	1	4-OPh (2-OCH ₃)	OCH ₃	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	491 (M^+)
6	1	4-OPh (4-OCH ₃)	OCH ₃	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	491 (M^+)
7	1	4-OCH ₂ Ph	OCH ₃	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	475 (M^+)

(実施例 8)

2-[[4-[*N*-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]-3-メトキシフェニル]メチル]酪酸



2-[[4-[*N*-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]-3-メトキシフェニル]メチル]酪酸エチル(900mg, 2.06mmol)、2 mol/L 水酸化ナトリウム 5mL 及びメタノール 150mL と混合し、60℃で4時間加熱攪拌した。反応液を濃縮し残留物を氷冷下 2mol/L 塩酸で酸性とし析出した結晶を濾取、水洗後乾燥し 640mg(76%)の表題化合物を無色粉末として得た。

融点 122–124℃; 質量分析値 m/z 409(M^+);

元素分析値(%) $C_{21}H_{22}F_3NO_4$ (409.40):

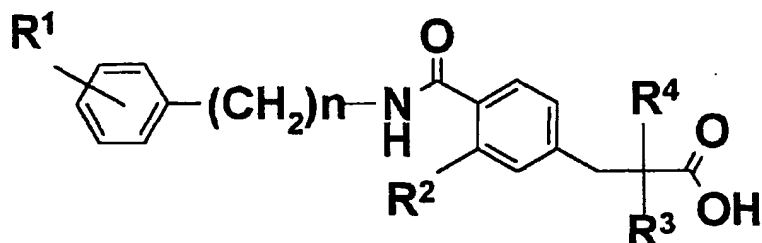
計算値 C, 61.61; H, 5.42; N, 3.42.

実測値 C, 61.25; H, 5.40; N, 3.44.;

(実施例 9-15)

実施例 8 と同様の手法により表 2 に示す化合物を得た。

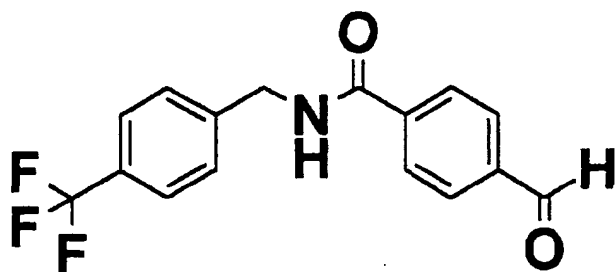
(表 2)



実 施 例	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	質量分析値 (M/Z)	示性式	元素分析(%)
9	0	4-CF ₃	OCH ₃	C ₂ H ₅	H	395(M ⁺)	C ₂₀ H ₂₀ F ₃ NO ₄	計算値;C60.76,H5.10,N3.54 実測値;C60.48,H5.05,N3.48
10	2	4-CF ₃	OCH ₃	C ₂ H ₅	H	423(M ⁺)	C ₂₂ H ₂₄ F ₃ NO ₄ 2/3H ₂ O	計算値;C60.68,H5.86,N3.22 実測値;C60.45,H5.54,N3.28
11	1	4-PhO	OCH ₃	C ₂ H ₅	H	433(M ⁺)	C ₂₆ H ₂₇ NO ₅	計算値;C72.04,H6.28,N3.23 実測値;C71.74,H6.28,N3.28
12	1	4-OPh (4-F)	OCH ₃	C ₂ H ₅	H	451(M ⁺)	C ₂₆ H ₂₆ FNO ₅	計算値;C69.17,H5.80,N3.10 実測値;C68.77,H5.87,N3.05
13	1	4-OPh (2-OCH ₃)	OCH ₃	C ₂ H ₅	H	463(M ⁺)	C ₂₇ H ₂₉ NO ₆	計算値;C69.96,H6.31,N3.02 実測値;C69.78,H6.32,N3.09
14	1	4-OPh (4-OCH ₃)	OCH ₃	C ₂ H ₅	H	463(M ⁺)	C ₂₇ H ₂₉ NO ₆	計算値;C69.96,H6.31,N3.02 実測値;C69.82,H6.29,N3.10
15	1	4-CF ₃	H	C ₂ H ₅	H	379(M ⁺)	C ₂₀ H ₂₀ F ₃ NO ₃	計算値;C63.32,H5.31,N3.69 実測値;C63.31,H5.29,N3.72

(実施例 16)

N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-4-ホルミルベンズアミド

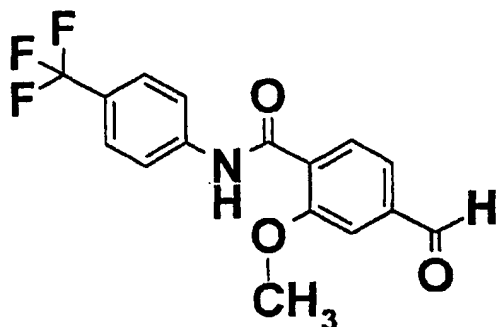


テレフタルアルデヒド酸(230mg, 1.50mmol)に塩化メチレン 15mL 及びトリエチルアミン(529 μ L, 3.75mmol)を加え氷冷した。攪拌下クロロギ酸エチル(162 μ L, 1.65mmol)を加え 10 分攪拌後 4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(220 μ L, 1.50mmol)を滴下し一晩室温放置した。反応液を水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物に水を加え希塩酸で酸性とし、生じた沈殿を濾取、水洗、乾燥した。さらにシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 *n*-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1v/v)にて精製し、384mg(83%)の表題化合物を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.74 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.56 (1H, br s), 7.49 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.94-7.99 (4H, m), 10.09 (1H, s).

(実施例 17)

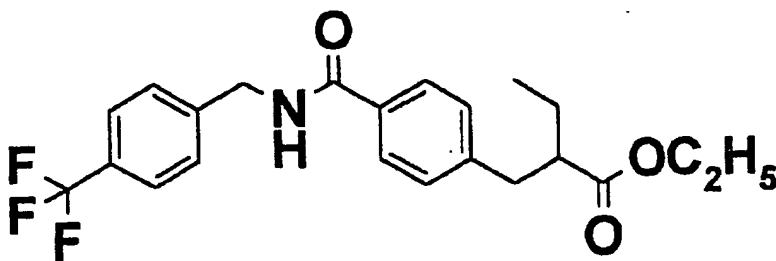
N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ホルミル-2-メトキシベンズアミド



実施例 16 と同様の手法により表題化合物を無色粉末として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.18 (3H, s), 7.59 (1H, s), 7.63-7.66 (3H, m), 7.81 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.48 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 9.92 (1H, s), 10.08 (1H, s).

(実施例 18)

2-[[4-[[N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]フェニル]メチル]酪酸エチル



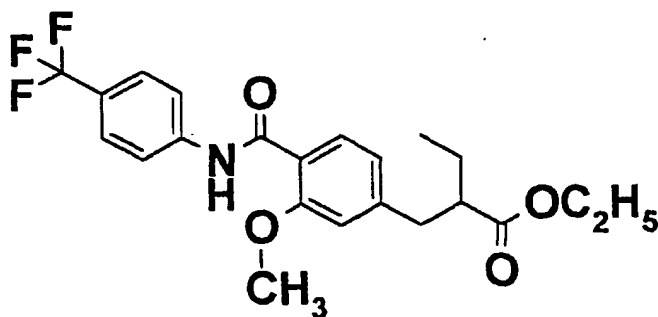
アルゴン雰囲気下にて 60%水素化ナトリウム(油性)(50.0mg, 1.25mmol)を脱水テトラヒドロフラン 3mL に懸濁し氷冷した。トリエチル 2-ホスホノブチレート(298 μ L, 1.23mmol)を脱水テトラヒドロフラン 5mL に溶かし滴下した。滴下終了後 1 時間攪拌した。次に *N*-4-(トリフルオロメチル)ベンジル-4-ホルミルベンズアミド(380mg, 1.24mmol)を脱水テトラヒドロフラン 6mL に溶かし滴下した。滴下終了後室温で 5.5 時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチル

にて抽出し、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。得られた油状物をテトラヒドロフラン:エタノール (1:1 v/v) 20mL に溶かし、10%パラジウム担持活性炭(70mg)を加え、初気圧 294kPa にて7時間中圧水素添加を行った。反応終了後触媒を濾過し、濾液を濃縮した。残留物はシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 *n*-ヘキサン:酢酸エチル=3:1v/v)にて精製し、341mg(68%)の表題化合物を無色油状物として得た。

質量分析値 m/z 407(M^+)。

(実施例 19)

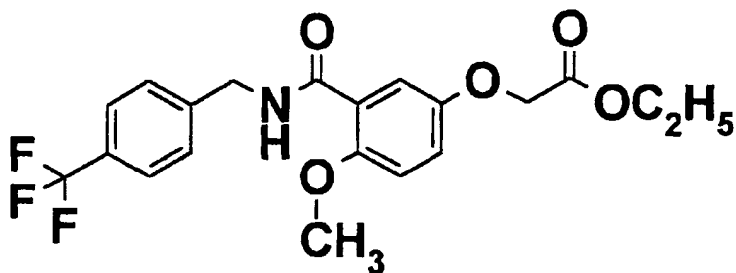
2-[[4-[*N*-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-3-メトキシフェニル]メチル]酪酸エチル



実施例 18と同様の手法により表題化合物を無色針状晶として得た。
質量分析値 m/z 423(M^+)。

(実施例 20)

[3-[*N*-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]-4-メトキシフェノキシ]酪酸エチル



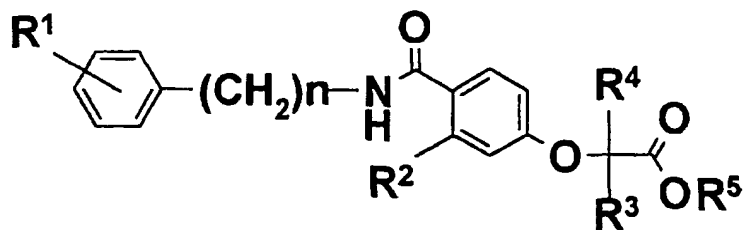
N-[[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-5-ヒドロキシ-2-メトキシベンズアミド(326mg, 1.00mmol)の *N,N*-ジメチルホルムアミド 5mL 溶液に室温にて攪拌下炭酸カリウム(166mg, 1.20mmol)、ブromo酢酸エチル(117 μ L, 1.06mmol)を加え7時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 *n*-ヘキサン：酢酸エチル=2:1v/v)にて精製し、388mg(94%)の表題化合物を無色結晶として得た。

質量分析値 m/z 411(M^+).

(実施例 21-23)

実施例 20 と同様の手法により表 3 に示す化合物を得た。

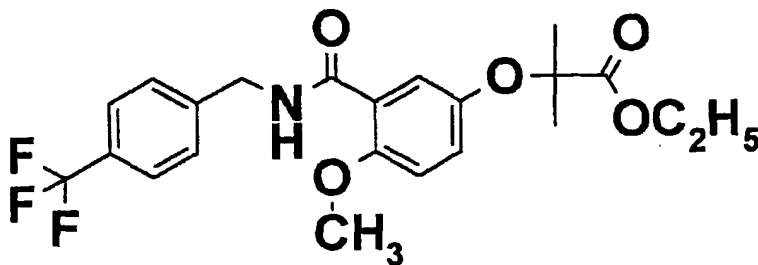
(表 3)



実施例	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	質量分析値 (M/Z)
21	1	4-CF ₃	OCH ₃	H	H	C ₂ H ₅	411 (M ⁺)
22	1	4-OPh (4-F)	OCH ₃	H	H	C ₂ H ₅	453 (M ⁺)
23	1	4-OPh (2-OCH ₃)	OCH ₃	H	H	C ₂ H ₅	465 (M ⁺)

(実施例 24)

2-メチル-2-[3-[N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]-4-メトキシフェノキシ]]プロピオン酸エチル



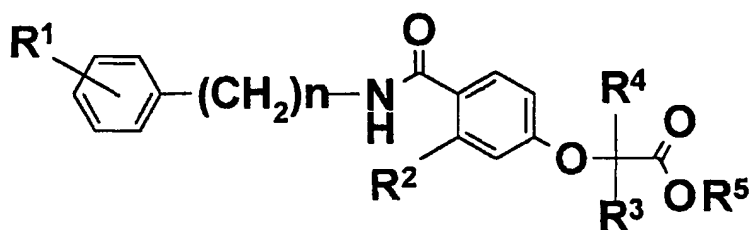
N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-5-ヒドロキシ-2-メトキシベンズアミド(2.55g, 7.84mmol)の脱水エタノール 50mL 懸濁液に 40℃にて攪拌下水酸化カリウム(310mg, 5.52mmol)を加えた。次に 2-ブロモイソ酪酸エチル(0.725mL, 4.94mmol)を加え 5 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し水酸化カリウム(210mg, 3.74mmol)及び 2-ブロモイソ酪酸エチル(0.485mL, 3.30mmol)を加え 17 時間加熱還流した。放冷後析出した臭化カリウムを濾過し濾液を濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶かし飽和炭酸水素ナトリウム、1mol/L 塩酸、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 *n*-ヘキサン:酢酸エチル=2:1v/v)にて精製し、2.02g(59%)の表題化合物を無色結晶として得た。

質量分析値 m/z 439 (M^+).

(実施例 25-27)

実施例 24 と同様の手法により表 4 に示す化合物を得た。

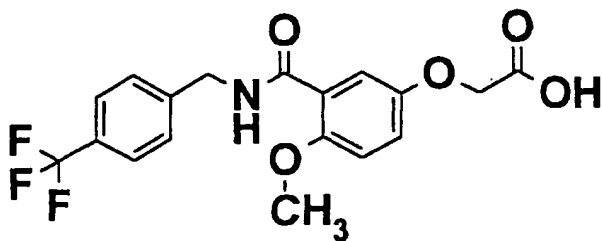
(表 4)



実施例	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	質量分析値 (M/Z)
25	1	4-CF ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	439 (M^+)
26	1	4-OPh (4-F)	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	481 (M^+)
27	1	4-OPh (2-OCH ₃)	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	493 (M^+)

(実施例 28)

[3-[*N*-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]]カルバモイル]
-4-メトキシフェノキシ]酢酸



[3-[*N*-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]
-4-メトキシフェノキシ]酢酸エチル(345mg, 0.839mmol)、1mol/L 水

酸化ナトリウム 5mL 及びエタノール 5mL と混合し、1 時間加熱還流した。放冷後水 10mL を加え、1mol/L 塩酸で酸性とし析出した結晶を濾取、水洗後乾燥し 312mg(97%)の表題化合物を無色結晶として得た。

融点 148–149°C; 質量分析値 m/z 383(M^+);

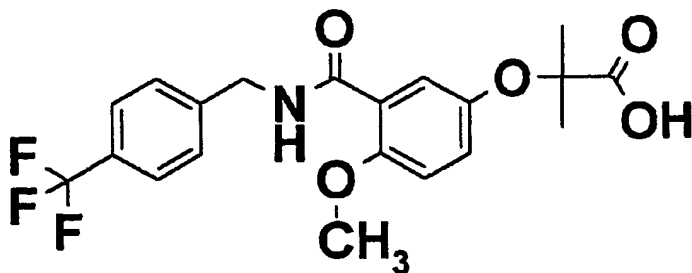
元素分析値(%) $C_{18}H_{16}F_3NO_5$ (383.32):

計算値 C, 56.40; H, 4.21; N, 3.65.

実測値 C, 56.24; H, 4.18; N, 3.64.;

(実施例 29)

2-メチル-2-[3-[*N*-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル] メチル]カルバモイル]-4-メトキシフェノキシ]プロピオン酸



実施例 28 と同様の手法により表題化合物を得た。

融点 134–135°C; 質量分析値 m/z 411(M^+);

元素分析値(%) $C_{20}H_{20}F_3NO_5$ (411.37):

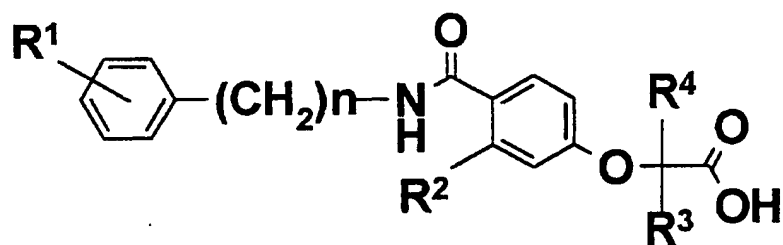
計算値 C, 58.39; H, 4.90; N, 3.40.

実測値 C, 58.20; H, 4.90; N, 3.37.

(実施例 30-34)

実施例 28 と同様の手法により表 5 に示す化合物を得た。

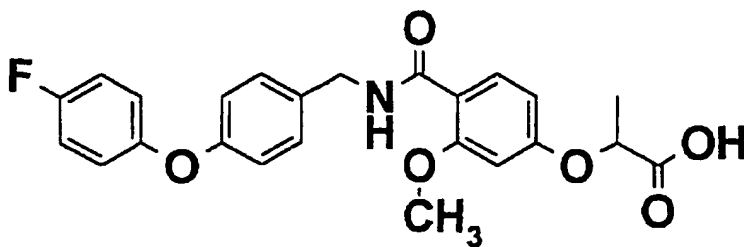
(表 5)



実 施 例	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	質量分析値 (M/Z)	示性式	元素分析(%)
30	1	4-CF ₃	OCH ₃	H	H	383 (M ⁺)	C ₁₈ H ₁₆ F ₃ NO ₅ 1/5H ₂ O	計算値;C55.88,H4.27,N3.62 実測値;C55.76,H4.11,N3.56
31	1	4-CF ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	411 (M ⁺)	C ₂₀ H ₂₀ F ₃ NO ₅	計算値;C58.39,H4.90,N3.40 実測値;C58.11,H4.87,N3.44
32	1	4-OPh (4-F)	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	453 (M ⁺)	C ₂₅ H ₂₄ FNO ₆ 3/10H ₂ O	計算値;C65.44,H5.40,N3.05 実測値;C65.36,H5.32,N3.08
33	1	4-OPh (2-OCH ₃)	OCH ₃	H	H	437 (M ⁺)	C ₂₄ H ₂₃ NO ₇ 2/5H ₂ O	計算値;C64.83,H5.40,N3.15 実測値;C64.88,H5.36,N3.03
34	1	4-OPh (2-OCH ₃)	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	465 (M ⁺)	C ₂₆ H ₂₇ NO ₇ 1/5H ₂ O	計算値;C66.57,H5.89,N2.99 実測値;C66.50,H5.83,N2.84

(実施例 35)

2-[4-[N-[[4-(フルオロフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]
-3-メトキシフェノキシ]プロピオン酸



実施例 24 と同様の手法を用いて 2-[3-[*N*-[[4-(フルオロフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]-4-メトキシフェノキシ]プロピオン酸エチルを合成した後実施例 28 と同様の手法を用いて表題化合物を得た。

融点 167–168°C； 質量分析値 m/z 439(M^+)；

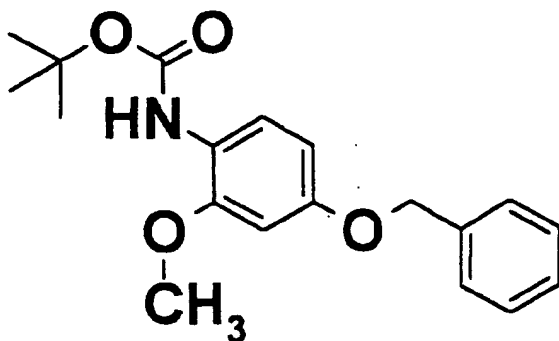
元素分析値(%) $C_{24}H_{22}FNO_6 \cdot 1/10H_2O$ (441.24)：

計算値 C, 65.33； H, 5.07； N, 3.17.

実測値 C, 65.22； H, 5.04； N, 3.11.

(実施例 36)

N-(4-ベンジルオキシ-2-メトキシフェニル)カルバミン酸 *t*-ブチル



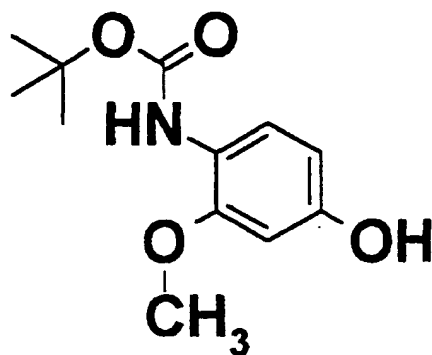
2-メトキシ-4-ベンジルオキシ安息香酸(参考例 5: 2.58g, 10.0 mmol)、ジフェニルリン酸アジド(2.75g, 10.0mmol)、トリエチルアミン(1.05g, 10.0mmol)及び *t*-ブタノール 30mL を混合し、24 時間加熱還流した。反応液を濃縮後ベンゼンで希釈し 10%クエン酸水溶

液、0.5mol/L 炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 n -ヘキサン:酢酸エチル=3:2v/v)にて精製し、1.60g(49%)の表題化合物を黄色油状物として得た。

質量分析値 m/z 329(M^+).

(実施例 37)

N-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)カルバミン酸 *t*-ブチル

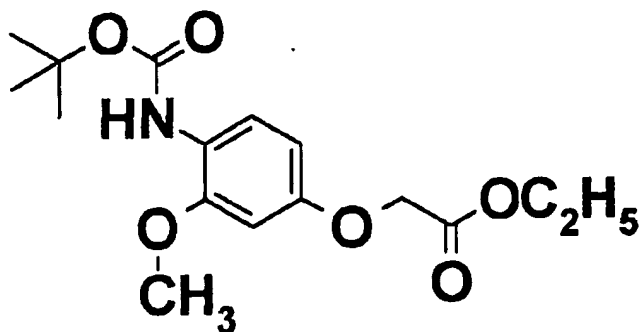


N-(4-フェニルメトキシ-2-メトキシフェニル)カルバミン酸 *t*-ブチル(1.65g, 5.01mmol)、10%パラジウム担持活性炭(300mg)及びエタノール 100mL を混合し室温、294kPa 水素加圧下で 0.5 時間水素化した。触媒を濾取しエタノールで洗浄後濾液を濃縮し、1.20g(100%)の表題化合物を無色油状物(放置すると固化)として得た。

質量分析値 m/z 239(M^+)

(実施例 38)

[4-[(*t*-ブトキシ)カルボキサミド]-3-メトキシフェノキシ]酢酸エチル

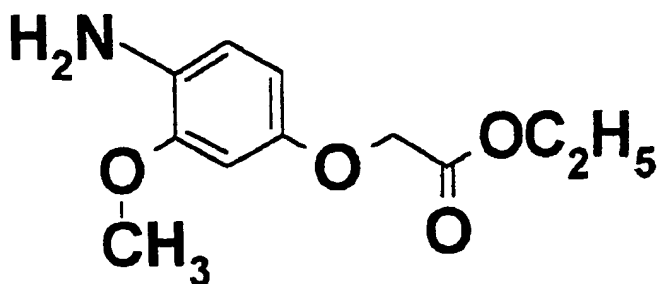


N-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)カルバミン酸 *t*-ブチル(1.20g, 5.02mmol)の *N,N*-ジメチルホルムアミド 20mL 溶液に室温にて攪拌下炭酸カリウム(763mg, 5.52mmol)、ブromo酢酸エチル(614 μ l, 5.52mmol)を加え 9 時間攪拌した後一晩放置した。反応液を氷水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 *n*-ヘキサン：酢酸エチル=1:1v/v)にて精製し、900mg(94%)の表題化合物を黄色油状物として得た。

質量分析値 m/z 325(M^+).

(実施例 39)

(4-アミノ-3-メトキシフェノキシ)酢酸エチル



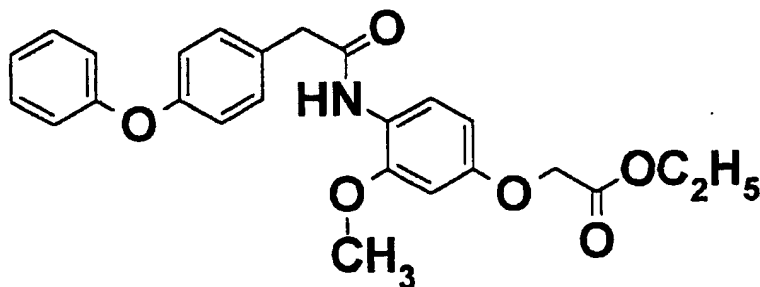
2-[4-[(*t*-ブトキシ)カルボニルアミノ]-3-メトキシフェノキシ]酢酸エチル(800mg, 2.46mmol)とトリフルオロ酢酸 20mL を混合し室

温にて 2 時間攪拌した。過剰のトリフルオロ酢酸を減圧下留去し、残留物に 0.5mol/L 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩化メチレン抽出した。抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し 330mg(60%)の表題化合物を微黄色油状物として得た。

質量分析値 m/z 225(M^+).

(実施例 40)

[4-[(4-フェノキシフェニル)アセトアミド]-3-メトキシフェノキシ]酢酸エチル

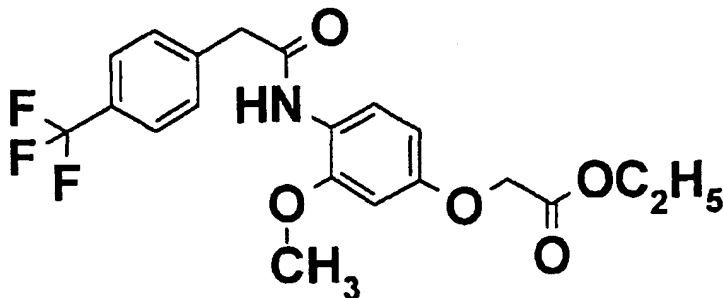


実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

質量分析値 m/z 435(M^+).

(実施例 41)

[4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド]-3-メトキシフェノキシ]酢酸エチル

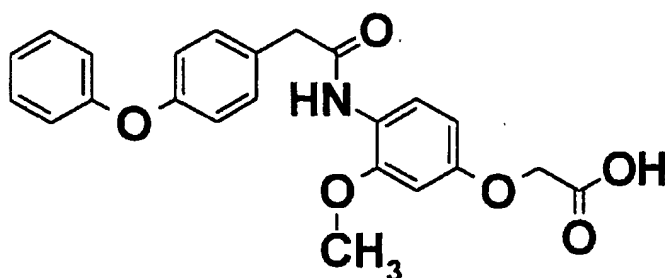


実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

質量分析値 m/z 411(M^+).

(実施例 42)

[4-[(4-フェノキシフェニル)アセトアミド]-3-メトキシフェノキシ]
酢酸

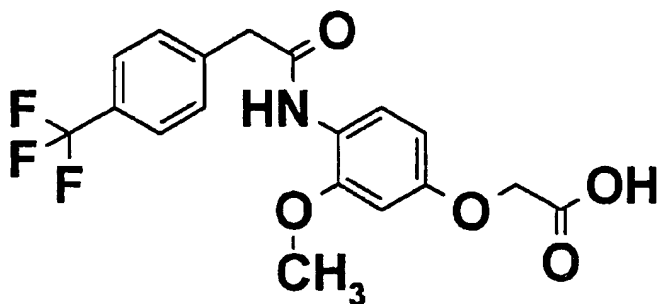


実施例 7 と同様にして表題化合物を得た。

質量分析値 m/z 407(M^+).

(実施例 43)

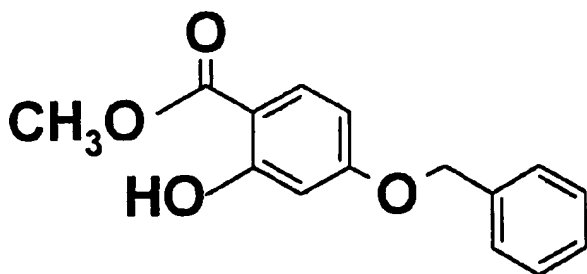
[4-[(4-トリフルオロメチルフェニル)アセトアミド]-3-メトキシフェ
ノキシ]酢酸



実施例 7 と同様にして表題化合物を得た。

質量分析値 m/z 383(M^+).

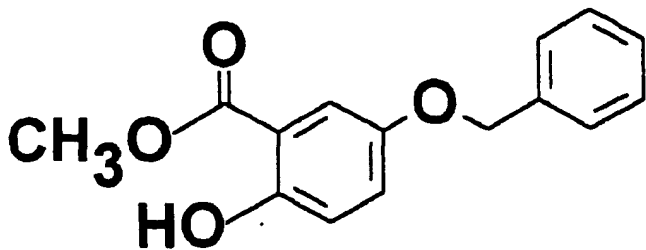
(参考例 1)

2-ヒドロキシ-4-ベンジルオキシ安息香酸メチル

2,5-ジヒドロキシ安息香酸メチル(10.4g, 61.8mmol)のアセトン100mL 溶液に臭化ベンジル(7.44mL, 65.7mmol)及び炭酸カリウム(8.34g, 64.0mmol)を加え6時間加熱還流した。放冷後反応液を水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を濃縮し、残留物をn-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒で再結晶し12.5g(94%)の表題化合物を無色結晶として得た。

質量分析値 m/z 258(M^+).

(参考例 2)

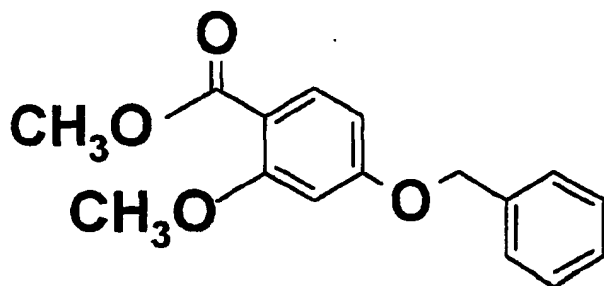
2-ヒドロキシ-5-ベンジルオキシ安息香酸メチル

参考例 1 と同様にして表題化合物を得た。

質量分析値 m/z 258(M^+).

(参考例 3)

2-メトキシ-4-ベンジルオキシ安息香酸メチル

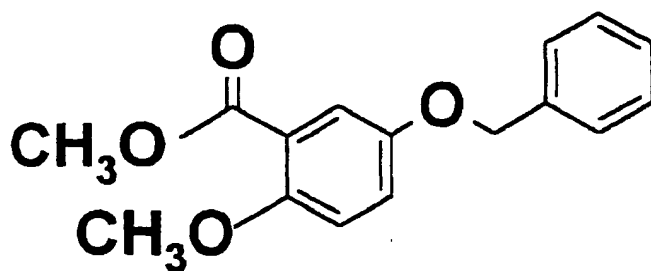


2-ヒドロキシ-4-ベンジルオキシ安息香酸メチル(7.22g, 28.0mmol)、ヨー化メチル(3.50mL, 55.9mmol)、炭酸カリウム(7.78g, 56.0mmol)および *N,N*-ジメチルホルムアミド 110mL を混合し 4.5 時間室温した。反応液を氷水中に注ぎジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、7.43g(98%)の表題化合物を無色結晶として得た。

質量分析値 m/z 272(M^+).

(参考例 4)

2-メトキシ-5-ベンジルオキシ安息香酸メチル

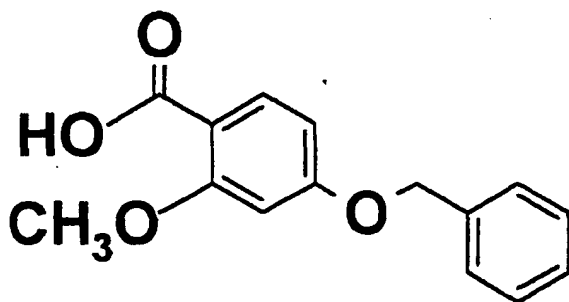


参考例 3 と同様にして表題化合物を得た。

質量分析値 m/z 272(M^+).

(参考例 5)

2-メトキシ-4-ベンジルオキシ安息香酸

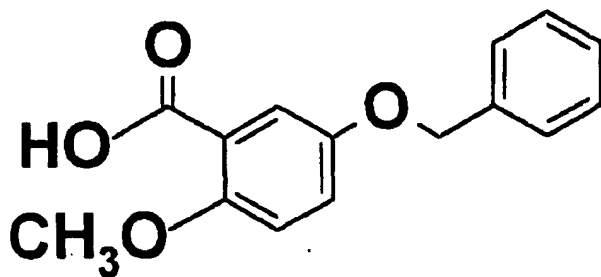


2-メトキシ-4-ベンジルオキシ安息香酸メチル(7.40g, 27.2mmol)、1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 130mL およびメタノール 250mL を混合し 50℃にて 4 時間加熱攪拌した。放冷後反応液を濃縮し、残留物を希塩酸で酸性とした。析出した沈殿物を濾過、水洗、乾燥して 7.02g(100%)の表題化合物を無色結晶として得た。

質量分析値 m/z 258(M^+)。

(参考例 6)

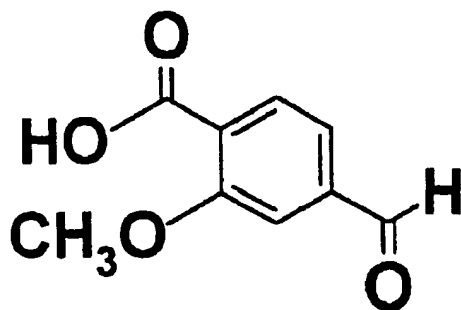
2-メトキシ-5-ベンジルオキシ安息香酸



参考例 5 と同様にして表題化合物を得た。

質量分析値 m/z 258(M^+)。

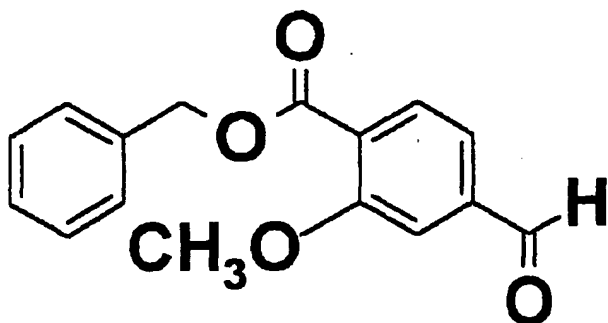
(参考例 7)

4-ホルミル-2-メトキシ安息香酸

2-メトキシ-4-メチル安息香酸メチル(20.2g, 112mmol)、*N*-プロモスクシンイミド(20.8g, 117mmol)、過酸化ベンゾイル(726mg, 3.00mmol)および四塩化炭素 300mL を混合し 4 時間加熱還流した。放冷後不溶物を濾過し濾液を飽和食塩水で洗浄後濃縮して粗製の 4-プロモメチル-3-メトキシ安息香酸メチルを 37g 得た。次に得られた 4-プロモメチル-3-メトキシ安息香酸メチルとヘキサメチレンテトラミン(34.0g, 243mmol)及び 50%酢酸を混合し 3 時間加熱還流した。次に濃塩酸 100ml を加え 5 時間加熱還流した。放冷後クロロホルムで抽出した。抽出液を 2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、洗浄した水溶液を濃塩酸で酸性とした。析出した沈殿物を濾過、乾燥して 7.27g の表題化合物を得た。更に濾液をクロロホルム抽出後濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 塩化メチレン:メタノール=10:1v/v)にて精製し、3.00g の表題化合物を得、合計 10.3g(51%)の表題化合物を微黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.17 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.64 (1H, dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 10.08 (1H, s).

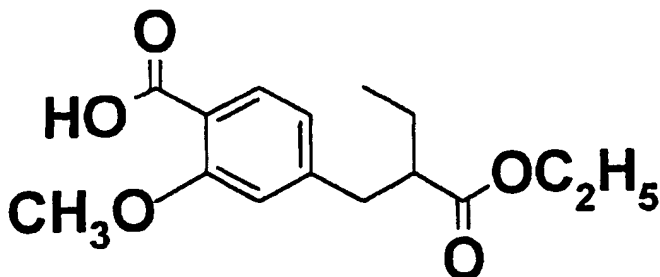
(参考例 8)

4-ホルミル-2-メトキシ安息香酸ベンジル

4-ホルミル-2-メトキシ安息香酸(7.27g, 40.0mmol)、臭化ベンジル(4.76mL, 40.0mmol)、炭酸カリウム(8.37g, 60.6mmol)および *N,N*-ジメチルホルムアミド 50mL を混合し 16 時間室温攪拌した。反応液を水中にあけ酢酸エチル抽出した。抽出液は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して 9.30g(86%)の表題化合物を微黄色油状物として得た。

質量分析値 m/z 270(M^+).

(実施例 44)

4-[2-(エトキシカルボニル)ブチル]-2-メトキシ安息香酸

アルゴン雰囲気下にて *t*-ブトキシドカリウム(3.94g, 35.1mmol)を脱水テトラヒドロフラン 80mL に懸濁し氷冷した。攪拌下トリエチル 2-ホスホノブチレート(8.85g, 35.1mmol)を脱水テトラヒドロフ

ラン 20mL に溶かし滴下した。滴下終了後 1 時間攪拌した。次に 4-ホルミル-2-メトキシ安息香酸ベンジル(7.91g, 29.3mmol)を脱水テトラヒドロフラン 30mL に溶かし滴下した。滴下終了後室温で 4.5 時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 *n*-ヘキサン:酢酸エチル=5:1v/v)にて精製し、9.50g(88%)の 3-(4-ベンジルオキシカルボニル-3-メトキシフェニル)-2-エチルアクリル酸エチルを無色針状晶として得た。

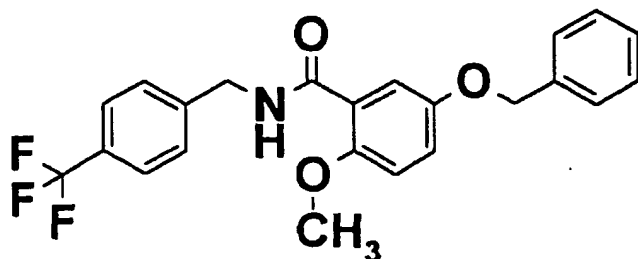
質量分析値 m/z 368(M^+)。

得られた 3-(4-ベンジルオキシカルボニル-3-メトキシフェニル)-2-エチルアクリル酸エチル(9.50g, 25.8mmol)をエタノール 300mL に溶かし、10%パラジウム担持活性炭(1.00g)を加え、初気圧 294kPa にて水素添加を行った。反応終了後触媒を濾過し、濾液を濃縮して 7.00g(97%)の表題化合物を無色油状物として得た。

質量分析値 m/z 280(M^+)。

(実施例 45)

5-ベンジルオキシ-2-メトキシ-N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ベンズアミド



2-メトキシ-5-ベンジルオキシ安息香酸(2.59g, 10.0mmol)、トリ

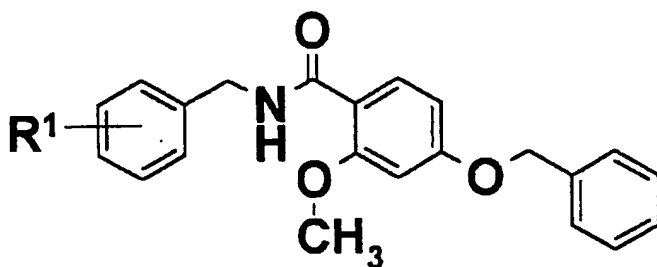
エチルアミン(2.10mL, 15.1mmol)及び塩化メチレン 100mLを混合し、氷冷攪拌下クロロギ酸エチル(1.07mL, 11.0mmol)を加え 10 分攪拌した。次に 4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(1.57mL, 11.0mmol)を塩化メチレン 10mL に溶かし加えた。室温で 2 時間攪拌後一晩放置した。反応液を 1mol/L 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して 4.15 g(100%)の表題化合物を無色結晶として得た。

質量分析値 m/z 415(M^+).

(実施例 46-47)

実施例 45 と同様にして表 6 に示す化合物を得た。

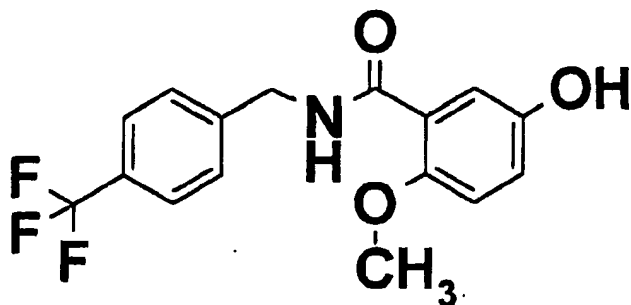
(表 6)



実施例	R ¹	Mass (M/Z)
46	4-CF ₃	415 (M^+)
47	4-OPh (2-OCH ₃)	469 (M^+)

(実施例 48)

5-ヒドロキシ-2-メトキシ-N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]
メチル]ベンズアミド



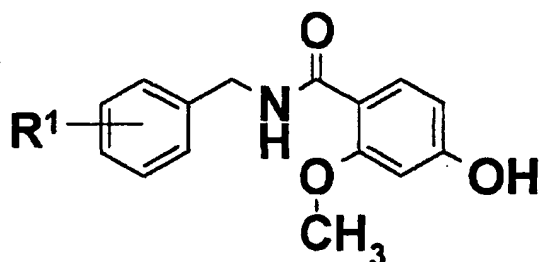
5-ベンジルオキシ-2-メトキシ-N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ベンズアミド(4.15g, 9.99mmol)、10%パラジウム担持活性炭 500mg、酢酸エチルとエタノールの 1:1(v/v)混合溶媒 200mL を混合し初気圧 294kPa にて水素添加を行った。反応終了後触媒を濾過し、濾液を濃縮して 3.25g(100%)の表題化合物を無色結晶として得た。

質量分析値 m/z 325(M^+).

(実施例 49-50)

実施例 48 と同様にして表 7 に示す化合物を得た。

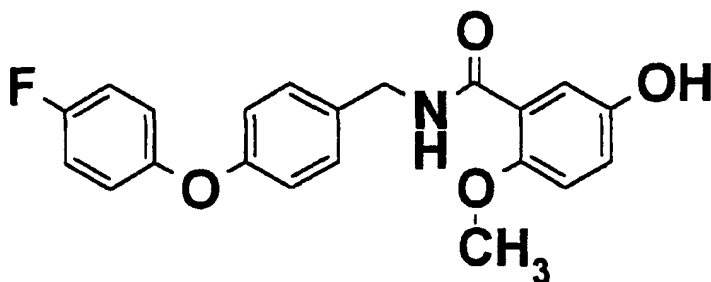
(表 7)



実施例	R¹	Mass (M/Z)
49	4-CF ₃	325 (M ⁺)
50	4-OPh (2-OCH ₃)	379 (M ⁺)

(実施例 51)

5-ヒドロキシ-2-メトキシ-N-[[4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]メチル]ベンズアミド



2-メトキシ-4-ベンジルオキシ安息香酸(3.39g, 13.1mmol)、4-(4-フルオロフェノキシ)ベンジルアミン(4.57g, 21.0mmol)、トリエチルアミン(4.89mL, 35.9mmol)と脱水塩化メチレン 80mLを混合し、氷冷攪拌下 2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリウムクロライド(3.32g, 19.6mmol)を脱水塩化メチレン 20mL に溶かし滴下した。次に 0℃にて 30 分、室温で 4 時間攪拌後反応液を 10%クエン酸水溶液、0.5mol/L 炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸

ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物を10%パラジウム担持活性炭1.60g、酢酸エチルとエタノールの1:1(v/v)混合溶媒300mLと混合し、初気圧353kPaにて水素添加を行った。反応終了後触媒を濾過した後酢酸エチル洗浄し、濾液を濃縮して4.13g(88%)の表題化合物を無色粉末として得た。

質量分析値 m/z 367(M^+)。

本発明のヒトPPAR α アイソフォームに対する転写活性化作用は以下の試験法によって確認される。

(試験例1)

ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 α に対する転写活性化試験

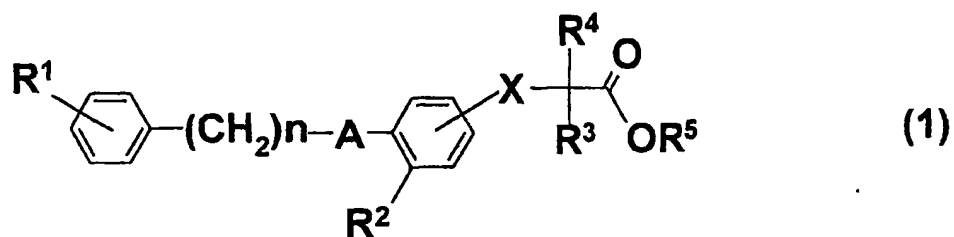
10%脱脂牛血清を含むダルベッコ変法イーグル培地(FCS/DMEM)にて培養したCHO細胞に、酵母の転写因子のDNA結合領域とヒト型PPAR α のリガンド結合領域(*Biochemistry*, 1993, 32, 5598)との融合蛋白質を発現する受容体プラスミド及びそのレポータープラスミド(S TRATAGENE 社)、及び内部標準用のウミシイタケルシフェラーゼプラスミド(PROMEGA 社)をリポフェクトアミンにて無血清状態にてコトランスフェクションした。その後10%SFCS/DMEM中で被検化合物を添加して24時間後に両ルシフェラーゼ活性を測定し、内部標準により補正した。

産業上利用可能性

本発明化合物である一般式(I)で示される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物はヒトPPAR α アイソフォームに対する転写活性化作用を有し高脂血症や動脈硬化症、糖尿病、肥満症等の代謝性疾患の予防治療剤として有用である。

請求の範囲

1. 一般式(1)



[式中、 R^1 はトリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換ないし置換基を有していても良いフェニル基、無置換ないし置換基を有していても良いフェノキシ基又は無置換ないし置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基を表し、 R^3 及び R^4 は同一あるいは相異なって水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、 R^5 は水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、A は -NHCO- 又は -CONH- から成る連結様式を表し、X の置換位置は A 置換基に対しパラ位又は R^2 置換基に対しパラ位であり、X は A 置換基のパラ位に存在する場合にはメチレン基、酸素原子又は硫黄原子を表し、 R^2 置換基のパラ位に存在する場合には酸素原子及び硫黄原子を表し、n は 0 から 2 の整数を表す]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

2. R^1 がトリフルオロメチル基である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩。

3. R^1 がフェノキシ基である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩。

4. R^1 が 4-フルオロフェノキシ基である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩。

5. R^1 が 4-メトキシフェノキシ基である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩。

6. R^1 が 2-メトキシフェノキシ基である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩。

7. R^2 がメトキシ基である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

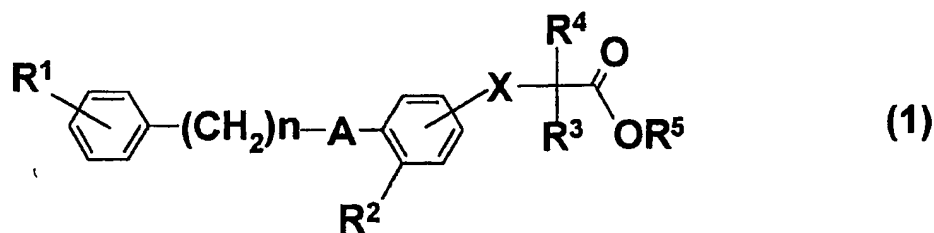
8. R^3 がエチル基である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

9. R^3 及び R^4 がメチル基である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

10. A 部分の結合様式が $-CONH-$ である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

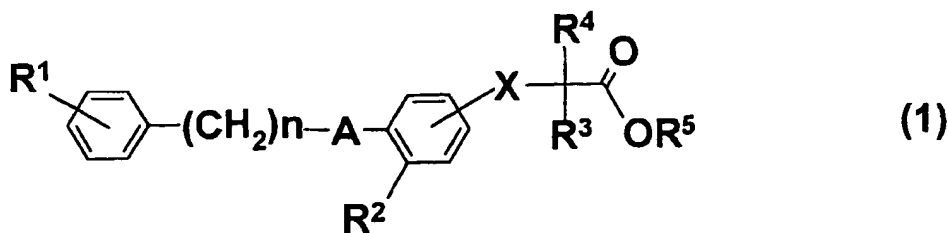
11. A 部分の結合様式が $-NHCO-$ である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

1 2 . 一般式(1)



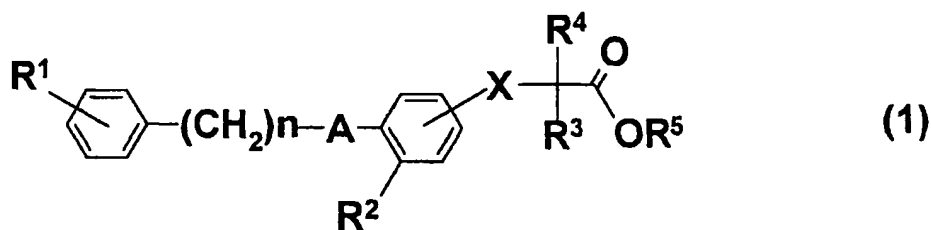
[式中、 R^1 はトリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換ないし置換基を有していても良いフェニル基、無置換ないし置換基を有していても良いフェノキシ基又は無置換ないし置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基を表し、 R^3 及び R^4 は同一あるいは相異なって水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、 R^5 は水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、A は -NHCO- 又は -CONH- から成る連結様式を表し、X の置換位置は A 置換基に対しパラ位又は R^2 置換基に対しパラ位であり、X は A 置換基のパラ位に存在する場合にはメチレン基、酸素原子又は硫黄原子を表し、 R^2 置換基のパラ位に存在する場合には酸素原子及び硫黄原子を表し、n は 0 から 2 の整数を表す]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも 1 種類以上を有効成分とする脂質低下薬。

1 3 . 一般式(1)



[式中、 R^1 はトリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換ないし置換基を有していても良いフェニル基、無置換ないし置換基を有していても良いフェノキシ基又は無置換ないし置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基を表し、 R^3 及び R^4 は同一あるいは相異なって水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、 R^5 は水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、A は $-NHCO-$ 又は $-CONH-$ から成る連結様式を表し、X の置換位置は A 置換基に対しパラ位又は R^2 置換基に対しパラ位であり、X は A 置換基のパラ位に存在する場合にはメチレン基、酸素原子又は硫黄原子を表し、 R^2 置換基のパラ位に存在する場合には酸素原子及び硫黄原子を表し、n は 0 から 2 の整数を表す]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも 1 種類以上を有効成分とするヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR) α アゴニスト。

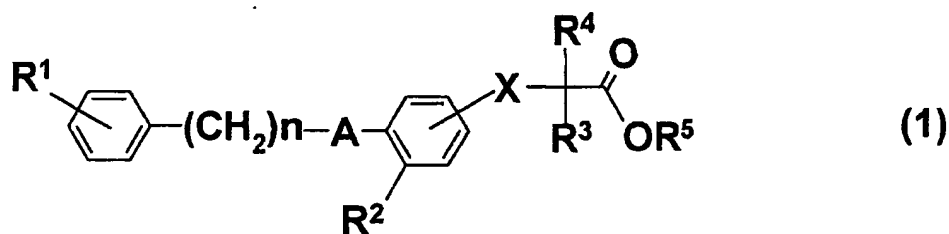
1 4 . 一般式(1)



[式中、 R^1 はトリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換ないし置換基を有していても良いフェニル基、無置換ないし置換基を有していても良いフェノキシ基又は無置換ないし置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基を表し、 R^3 及び R^4 は同一あるいは相異

なって水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、 R^5 は水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、A は $-NHCO-$ 又は $-CONH-$ から成る連結様式を表し、X の置換位置は A 置換基に対しパラ位又は R^2 置換基に対しパラ位であり、X は A 置換基のパラ位に存在する場合にはメチレン基、酸素原子又は硫黄原子を表し、 R^2 置換基のパラ位に存在する場合には酸素原子及び硫黄原子を表し、n は 0 から 2 の整数を表す]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも 1 種類以上を有効成分とする動脈硬化治療薬。

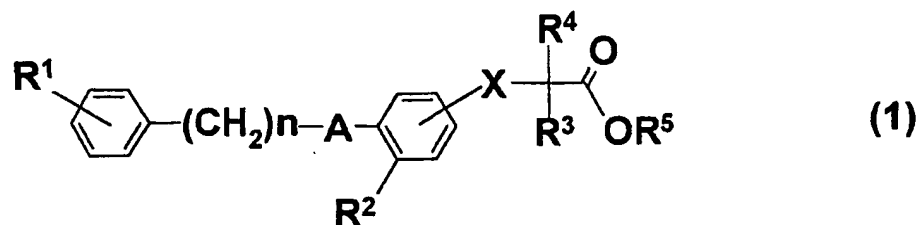
15. 一般式(1)



[式中、 R^1 はトリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換ないし置換基を有していても良いフェニル基、無置換ないし置換基を有していても良いフェノキシ基又は無置換ないし置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基を表し、 R^3 及び R^4 は同一あるいは相異なって水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、 R^5 は水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、A は $-NHCO-$ 又は $-CONH-$ から成る連結様式を表し、X の置換位置は A 置換基に対しパラ位又は R^2 置換基に対しパラ位であり、X は A 置換基のパラ位に存在する場合にはメチレン基、酸素原子又は硫黄原子を表し、 R^2 置換基のパラ位に存在する場合には酸素原子及び硫黄原子を表し、n

は 0 から 2 の整数を表す]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも 1 種類以上を有効成分とする抗肥満薬。

16. 一般式(1)



[式中、 R^1 はトリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換ないし置換基を有していても良いフェニル基、無置換ないし置換基を有していても良いフェノキシ基又は無置換ないし置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表し、 R^2 は水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基を表し、 R^3 及び R^4 は同一あるいは相異なって水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、 R^5 は水素原子又は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、A は $-NHCO-$ 又は $-CONH-$ から成る連結様式を表し、X の置換位置は A 置換基に対しパラ位又は R^2 置換基に対しパラ位であり、X は A 置換基のパラ位に存在する場合にはメチレン基、酸素原子又は硫黄原子を表し、 R^2 置換基のパラ位に存在する場合には酸素原子及び硫黄原子を表し、n は 0 から 2 の整数を表す]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも 1 種類以上を有効成分とする糖尿病治療薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10355

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C233/75, 233/81, 235/38, 235/46, 235/48, 235/56, 235/84, 323/52, A61K31/192, 31/19, 31/216, 31/22, 31/196, A61P43/00, 3/06, 9/10, 3/04, 3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C233/75, 233/81, 235/38, 235/46, 235/48, 235/56, 235/84, 323/52, A61K31/192, 31/19, 31/216, 31/22, 31/196, A61P43/00, 3/06, 9/10, 3/04, 3/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 01/25181, A1 (Eisai Co., Ltd.), 12 April, 2001 (12.04.01), (Family: none)	1- 16
PX	WO, 00/75103, A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 14 December, 2000 (14.12.00), & JP 2001-55367 A	1- 16
A	JP, 2000-256194, A (Mitsui Chemicals, Ltd.), 19 September, 2000 (19.09.00), (Family: none)	1- 16
X A	WO, 96/33036, A1 (Emisphere Technologies, Inc.), 03 October, 1996 (03.10.96), & JP 2002-506418 A & EP 817643 A1 & US 5650386 A Particularly, claims; examples; pages 9 to 10	1, 10 2-9, 11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
28 February 2002 (28.02.02)

Date of mailing of the international search report
12 March 2002 (12.03.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10355

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO, 92/20335, A1 (Center For Innovative Technology), 26 November, 1992 (26.11.92), & JP 7-508973 A & EP 585366 A1 & US 5122539 A Particularly, claims; examples; Figs. 1b to 9	1- 2, 9-10 3-8, 11
X A	WO, 92/13828, A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 August, 1992 (20.08.92), & JP 5-163223 A Particularly, claims; examples; pages 7 to 12; compound 8	1, 11 2-10

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ¹ C07C233/75, 233/81, 235/38, 235/46, 235/48, 235/56, 235/84, 323/52, A61K31/192, 31/19, 31/216, 31/22, 31/196, A61P43/00, 3/06, 9/10, 3/04, 3/10		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ¹ C07C233/75, 233/81, 235/38, 235/46, 235/48, 235/56, 235/84, 323/52, A61K31/192, 31/19, 31/216, 31/22, 31/196, A61P43/00, 3/06, 9/10, 3/04, 3/10		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	WO 01/25181 A1 (エーザイ株式会社) 2001.04.12 (ファミリーなし)	1~16
P X	WO 00/75103 A1 (杏林製薬株式会社) 2000.12.14 &JP 2001-55367 A	1~16
A	JP 2000-256194 A (三井化学株式会社) 2000.09.19 (ファミリーなし)	1~16
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 28.02.02		国際調査報告の発送日 12.03.02
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 本堂 裕司 電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 96/30036 A1 (EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC.) 1996. 10. 03 &JP 2002-506418 A &EP 817643 A1 &US 5650386 A 特に特許請求の範囲、実施例、9～10頁	1, 10 2-9, 11
X A	WO 92/20335 A1 (CENTER FOR INNOVATIVE TECHNOLOGY) 1992. 11. 26 &JP 7-508973 A &EP 585366 A1 &US 5122539 A 特に特許請求の範囲、実施例、Fig1b～9	1-2, 9-10 3-8, 11
X A	WO 92/13828 A1 (山之内製薬株式会社) 1992. 08. 20 &JP 5-163223 A 特に特許請求の範囲、実施例、7～12頁、化合物8	1, 11 2-10

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.